

Experimentelle Untersuchungen
zur Pathogenese
der cholinergischen Urticaria

von

AXEL HEINICKE

1966

Aus der Universitäts-Hautklinik Freiburg i. Br.
Direktor: Professor Dr. Kalkoff

Experimentelle Unter-
suchungen zur Pathogenese
der cholinergischen
Urticaria

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Zahnmedizinischen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt

von

Axel Heinicke

geboren in

Mannheim

1966



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg i.Br.

Dekan: Professor Dr. H. U. Zollinger

Referent: Professor Dr. L. Illig

Fotodruck: Mikrokopie GmbH . München . Bruderstr. 9

Inhaltsübersicht

1) Einleitung	Seite 1
2) Fragestellung	9
I) Besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen Schweißsekretion und cholinergischer Urticaria?	9
II) Auf welcher Grundlage ist die experimentelle Auslösung der cholinergischen Urticaria mit Cholinderivaten zu erklären?	10
III) Ist ein allergischer Mechanismus beteiligt?	11
3) Methodik und Resultate	12
1. Fallbeschreibung und klin. Beobachtungen	12
2. Experimentelle Untersuchungen zur pathogenetischen Bedeutung der Schweißsekretion	14
I) Provokation der Schweißsekretion	14
Methodik	14
Resultate	15
1) Acetylcholin	15
2) Doryl	18
3) Succinylcholin	19
4) Pilocarpin	19
5) Physostigmin	22
6) Nikotin	25
II) Ausschaltung der Schweißsekretion	25
Methodik	25
Resultate	26
1. Lokale Ausschaltung der Schweiß- sekretion	26
a) Versuche mit Atropin	26
b) Versuche mit Scopolaminester und "Ercoril"	29
2. Regionale Ausschaltung der Schweiß- drüsensekretion durch Blutleere	32
III) Beobachtung von "Fernreaktionen"	35
Methodik	35
Resultate	35

3. Experimentelle Untersuchungen über das Prausnitz-Küstner- Phänomen bei der cholinergischen Urticaria	411
Allgemeines zur Methodik	411
Resultate	422
1) Allgemeines	422
2) Grundversuch mit frischen Seren	431
3) Grundversuch mit eingefrorenen Seren	462
4) Prausnitz- Küstner- Reaktion unter lokaler Wirkung von Atropin	461
5) Prausnitz- Küstner- Reaktion unter Lokalanästhesie	481
6) Prausnitz- Küstner- Reaktion nach Vorbehandlung der Haut mit einer starken Erythem- Dosis UV- Licht und mit Compound 48/80	51
7) Auslösung der Prausnitz- Küstner- Reaktion mittels lokaler Erwärmung der Injektionsstellen	55
8) Lokale Auslösung der Prausnitz- Küstner- Reaktion mit Doryl und Pilocarpin	56
9) Auslösung der Prausnitz- Küstner- Reaktion durch körperliche Anstrengung	57
4. Der Einfluß von Prednison auf die cholinergische Urticaria und auf das Prausnitz- Küstner- Phänomen	58
Methodik	58
Ergebnis	58
4) Diskussion der Versuchsergebnisse	60
I) Zur pathogenetischen Bedeutung der Schweißsekretion	60
II) Zum Prausnitz- Küstner- Phänomen bei der cholinergischen Urticaria	65
5) Zusammenfassung	73
6) Literaturangabe	
7) Lebenslauf	

1.) E i n l e i t u n g

Die cholinergische Urticaria ist nur bedingt der Krankheitsgruppe der "physikalischen Allergie" zuzuordnen, jener Hautaffektionen, bei welchen eine spezifische Überempfindlichkeit gegen bestimmte physikalische Einwirkungen besteht. Einmal ist bei ihr ein allergischer Entstehungsmechanismus noch nicht einwandfrei geklärt; zum andern kommen nach GRANT, PEARSON und COMEAU, welche das Krankheitsbild der cholinergischen Urticaria (im folgenden als chol. Urticaria bezeichnet) zuerst ausführlich beschrieben haben, für deren Auslösung drei Reize: Anstrengung, Wärme oder emotionelle Erregung gleichermaßen in Betracht, während bei den übrigen physikalischen Urticarien im allgemeinen nur ein physikalischer Reiz (Licht, Kälte, Wärme, mech. Druck) für die Auslösung verantwortlich ist.

Die Bezeichnung "cholinergische Urticaria" für dieses Krankheitsbild wurde erstmals von HOPKINS, KESTEN und HAZEL 1938 verwendet, nachdem diese - ebenso wie zuvor GRANT und Mitarbeiter (1936) - festgestellt hatten, daß Acetylcholin in der Pathogenese eine hervorragende Rolle spielt und bei allen drei oben erwähnten Auslösungsarten als Schlüssel-Substanz infrage kommt. Bei ihren Patienten konnten sie eine auffallende Überempfindlichkeit gegen Cholin-Derivate demonstrieren.

Bis dahin hatte man für jede Auslösungsart einen verschiedenen Pathomechanismus diskutiert und selbst dem in den meisten Fällen der Urticaria vorausgehenden Schweißausbruch spezifisch-pathogenetische Bedeutung beigemessen. Dieser Umstand gab zu den nachfolgenden Krankheitsbezeichnungen Anlaß, welche mit der Erkenntnis einer gemeinsamen "cholinergischen" Pathogenese wieder hinfällig geworden sind.

- 1) "Wärme-Reflex-Urticaria" (wegen der Auslösbarkeit durch indirekte Erwärmung)
- 2) "Anstrengungs"-bzw. "Ermüdungs"-Urticaria (wegen der Auslösbarkeit durch körperliche Anstrengungen)
- 3) "Psychogene Urticaria" (wegen der emotionalen Auslösbarkeit)
- 4) "Schwitz-Urticaria" (wegen des vorausgehenden obligaten Schweißausbruchs)

Die pathogenetische Bedeutung des Schwitzens ist allerdings noch

nicht restlos geklärt, wie die nachfolgenden Untersuchungen zeigen werden.

Kommt es nach Einwirkung eines der drei genannten Auslösungs-Faktoren zu einem Urticaria-Anfall, so entstehen zunächst etwappenniggroße, leuchtend rote Flecken, die von Juckreiz oder "Brennen" begleitet werden. Nach einigen Minuten bilden sich im Zentrum dieser Erytheme stecknadelkopfgroße, "follikulär" imponierende Quaddeln, die häufig isoliert bleiben, in schweren Fällen aber auch konfluieren können. Bevorzugt befallen ist die obere Stammhälfte mit Schulterpartie, Oberarmen und Extremitäten-Beugeseiten. In schweren Fällen kann die Urticaria über den ganzen Körper generalisieren. Je nach Stärke und Dauer des auslösenden Reizes dauert der Schub einige Minuten bis zu einer Stunde. Die Literatur-Angaben schwanken in dieser Hinsicht beträchtlich.

Bevor der Schweißausbruch bzw. das Acetylcholin als gemeinsamer pathogenetischer Faktor für die chol. Urticaria diskutiert wurden, gab es über ihren Entstehungsmechanismus recht verschiedene Vermutungen:

JOLTRAIN (1930) sprach von "Anstrengungs- u. Übermüdungs-Urticaria" und stellte den "Ermüdungsfaktor" ganz in den Vordergrund. Nach seinen Untersuchungen gelangen "Ermüdungsstoffe" aus den Muskeln ins Blut und wirken dort als Allergene. Diese Allergie-Theorie wurde untermauert durch 3 positive Antikörper-Übertragungsversuche nach PRAUSNITZ-KÜSTNER.

Ebenfalls eine allergische Pathogenese legten LEHNER und RAJKA (1929) ihrer "Wärme-Reflex-Urticaria" zugrunde. Allerdings ist ihnen der Antikörper-Nachweis im passiven Übertragungsversuch nur einmal eindeutig gelungen. Diese Autoren beschrieben übrigens auch einen Fall der extrem seltenen Wärme-Kontakt-Urticaria, welche pathogenetisch nichts mit der Wärme-Reflex-Urticaria zu tun hat. Es handelte sich dabei um einen lokalen Reaktionsmechanismus, die Erscheinungen blieben wie bei der Kälte-Urticaria genau auf den Reizungsort begrenzt. Der Prausnitz-Küstner-Übertragungsversuch war negativ; LEHNER und RAJKA schlossen daher aus ihren Versuchsergebnissen, daß im Serum eine "entzündungsvermittelnde Substanz" vorhanden sei, die bei Wärmeeinwirkung lokal wirksam wird.

Die sog. "psychogene Urticaria" wurde von LIEBNER (1929) anhand

eines Falles beschrieben, bei welchem die Einwirkung von Wärme allerdings ebenfalls eine Rolle spielte. LIEBNER nimmt an, daß nach psychischer Erregung entzündungserregende Stoffe ins Blut gelangen, eventuell durch Vermittlung des vegetativen Nervensystems; Wärme als Begleiterscheinung könnte die Haut vielleicht "vorsensibilisieren."

Diese Überlegungen über die Pathogenese der drei verschiedenen, heute unter dem Begriff "cholinergisch" zusammengefaßten Urticaria-Formen, sind zum Teil recht hypothetisch, sollen aber nicht unerwähnt bleiben, um die Problematik des Entstehungsmechanismus zu verdeutlichen.

Die vorliegenden Untersuchungen werden sich im wesentlichen auf 3 pathogenetische Faktoren konzentrieren, von denen bis heute noch keiner in seiner Bedeutung völlig abgeklärt ist. Es sind dies:

- a) der Schweiß-Faktor
- b) der Acetylcholin-Faktor
- c) der Allergie-Faktor (Antigen-Antikörperreaktion)

Literatur-Übersicht:

a) Zur Frage der Acetylcholin-Theorie:

Die Arbeit von GRANT, PEARSON und COMEAU "Observations on Urticaria provoked by emotion, by exercise and by warming the body" (1936) ist Grundlage und Ausgangspunkt aller nachfolgenden Untersuchungen zur Pathogenese der chol. Urticaria geworden. Diese Autoren erkannten an 6 untersuchten Patienten zuerst, daß die zur Frage stehende Urticaria-Form durch 3 verschiedene Reize auszulösen ist, und zwar durch Anstrengung (schwere Arbeit, Tanzen, Sport), allgemeine Erwärmung (Sommerhitze, heißes Bad) und psychogene Faktoren (Wut, schlechte Laune, Verlegenheit). In pathogenetischer Hinsicht stellten die Verfasser fest, daß bei jedem ihrer Patienten die Urticaria mit Cholin-Derivaten ausgelöst (Acetylcholin, Doryl und Pilocarpin), mittels Eserin noch verstärkt und mit Atropin andererseits unterdrückt werden konnte. Die Patienten reagierten, intracutan injiziert, schon auf Acetylcholin- und Doryl-Mengen mit einer Urticaria, die bei Gesunden keine Hauterscheinungen hervorriefen. Diese Tatsachen ließen auf einen "cholinergischen" Prozeß schließen.

GRANT und Mitarb. kamen zu folgender Theorie für den Entstehungs-

mechanismus: Die beschriebenen Reize führen über die Erregung der efferenten, peripheren cholinergischen Nerven zur Urticaria, und zwar ist die Störung cutan und nicht nerval bedingt d.h. nach Ausschüttung physiologischer Mengen Acetylcholin reagieren die Hautzellen mit abnormer Ausschüttung von urticariogenen Stoffen (H-Substanzen, Histamin).

Keine Anzeichen ließen auf eine pathogenetische Beteiligung der Schweißdrüsen schließen. Die Schweiß-intensiven Axillen, Handflächen und Fußsohlen blieben nämlich bei allen untersuchten Patienten Urticaria-frei.

HOPKINS, KESTEN und HAZEL (1938) bestätigten diese Theorie durch Untersuchungen an 15 Patienten. In ihren Tests mit Cholin-Derivaten erzeugten sie die gleichen urticariellen Reaktionen wie GRANT und Mitarbeiter und gaben daher dem Krankheitsbild die Bezeichnung "cholinergische Urticaria".

Neben Befunden, die denen von GRANT entsprachen und ähnlichen Versuchen mit Mecholyl, registrierte NOMLAND bei 3 Patienten ausschließlich Juckreiz ohne Quaddeln ("cholinogenic itching").

SIGEL (1948) beschrieb anhand einer relativ großen Zahl von 22 Patienten (von 983 dermatologischen Patienten hatten 2,2 % eine chol.Urticaria) die typischen klinischen Symptome und erwähnt als einziger Autor, daß im urticariellen Schub Handflächen und Fußsohlen vom Ausschlag mitbetroffen sein können.

LORINCZ und PEARSON (1959) führten an 2 Patienten mit cholinergischer Urticaria und an einer Reihe von Normalpersonen verschiedene pharmakologische Tests durch und kamen zu dem Ergebnis, daß der entscheidende Faktor in der Pathogenese der Mediator-Stoff des Axon-Reflex-Schwitzens sei, bei welchem es sich aber nicht um Acetylcholin handeln könne. Direktes, nicht-reflektorisches Schwitzen vermochte in ihren Untersuchungen die chol. Urticaria nicht hervorzurufen.

LOEWENTHAL (1949) hält die chol. Urticaria für die einfache Steigerung einer normalen Hautreaktion, etwa wie bei manchen Menschen, die auf plötzlichen Schock oder Schrecken mit "Hautprickeln" reagieren.

MAGNUS und THOMSEN (1956) untersuchten Probeexcisionen der Haut von chol. Urticaria-Patienten und stellten fest, daß die Pseudo-

cholinesterase-Aktivität bei diesen Patienten im Vergleich zu hautgesunden Kontrollpersonen und vor allem im Verhältnis zu anderen Urticaria-Fällen erniedrigt war. Sie schlossen aus diesen Befunden, daß die chol.Urticaria durch eine erhöhte Acetylcholin-Aktivität infolge verzögerten Abbaus ausgelöst wird. Die Frage nach einer Beteiligung von Histamin ließen sie offen.

MORGAN (1953) beschrieb 3 Fälle von chol.Urticaria, bei denen er die Urticaria mit Carbaminoylecholin auslösen, mit Atropin kurzzeitig hemmen konnte. Dazu blieben Histamin-erschöpfte Hautbezirke (Histamin-Liberatoren Compound 48/80, Trafuril) mehrere Tage von der Urticaria ausgespart, das Antihistaminicum Phenergan hemmte einen experimentell hervorgerufenen Urticaria-Anfall für etwa 24 Stunden.

Diese Versuchsergebnisse stehen also im Einklang mit denen von GRANT und HOPKINS. Außerdem war bei den von MORGAN untersuchten Patienten - entsprechend den Befunden von MAGNUS und THOMSEN - der Cholinesterase-Spiegel im Blut erniedrigt.

Für die Pathogenese aufschlußreiche Versuche wurden schließlich von HERXHEIMER (1956) durchgeführt. Er blockierte bei einem Patienten einseitig das Ganglion Stellatum mit Novocain und stellte dann bei der Urticaria-Auslösung fest, daß die urticariellen Erscheinungen auf dieser Seite abgeschwächt waren, worin er einen Beweis dafür erblickte, daß das sympathische Nervensystem und damit auch die postgangl.chol.Fasern der Haut an dem pathogenetischen Mechanismus beteiligt sind. Ein Mitwirken von Histamin im Entstehungsmechanismus schien wahrscheinlich, weil die Haut nach Vorbehandlung mit dem Histamin-Liberator "Trafuril" Urticaria-resistent wurde. Nach intracutanen Injektionen von Nikotintartrat traten Urticaria-Quaddeln erst nach 5-7 min auf. HERXHEIMER forderte aufgrund dieser langen Latenzzeit eine Mittlersubstanz zwischen Acetylcholin und Histamin. Hierfür kommt seiner Ansicht nach das Bradykinin infrage oder vielleicht ein anderes Stoffwechselprodukt der Schweißdrüsen.

Seine Vermutung findet darin eine Stütze, daß HILTON und LEWIS (1957) im Speichel und im Schweiß des menschlichen Unterarms ein Bradykinin-bildendes Enzym nachgewiesen haben. FOX und HILTON (1958) fanden im subcutanen Gewebe des Unterarms während Erwärmung und

Schweißausbruch eine stark erhöhte Bradykinin-Aktivität. Es ist also nicht ausgeschlossen, daß Bradykinin tatsächlich während des zur Diskussion stehenden Prozesses ausgeschüttet wird.

b) Zur Frage eines Antigen-Antikörpermechanismus:

Alle Autoren, welche das Acetylcholin als die Schlüsselsubstanz in der Pathogenese der chol.Urticaria ansahen, ließen zunächst die Möglichkeit eines allergischen Mechanismus außer Betracht.

JOLTRAIN konnte zwar bei 3 seiner Anstrengungs-Urticaria-Fälle Antikörper im passiven Übertragungsversuch nachweisen, ebenso LEHNER und RAJKA bei einer Wärme-reflex-Urticaria, die Herkunft des Allergens konnten sie jedoch nicht bestimmen. (Ermüdungsstoffe im Blut ?)

LEHNER und RAJKA (1929) gehörten zu den ersten, die die physikalische Urticaria ganz allgemein unter die allergischen Hauterscheinungen einreichten. Das kommt vor allem in der Monographie von RAJKA - "Physikalische Allergie und physikalische Allergodermatosen" - zum Ausdruck. Bei der chol.Urticaria hält er eine Überempfindlichkeit gegen Acetylcholin oder Acetylcholin evtl. zusammen mit Histamin für möglich, nimmt also eine Antikörper-Bildung gegen das körpereigene Acetylcholin als Auto-Antigen an.

Die Theorie der Produktion gewebeständiger Sekundar-Allergene auf äußere physikalische Weise, die RAJKA damit zur Diskussion stellt, um die Transformation physikalischer Einwirkungen in einen chemischen Überempfindlichkeitsmechanismus zu erklären, greift ROHMANN (1959) auf. Er nimmt an, daß bestimmte physikalische Reize normale Metaboliten im Gewebe freisetzen, gegen welche die Urticaria-Patienten dann eine Überempfindlichkeit entwickeln. Es werden Antikörper gegen diese Metaboliten gebildet, wie gegen andere chemische Stoffe (z.B. Nahrungsmittel, Arzneimittel), und wie sie z.B. von ILLIG bei der Lichturticaria nachgewiesen wurden (1964). ROHMANN sieht nun als erwiesen an, daß im Falle der chol. Urticaria das Acetylcholin dieses Allergen darstellt. Auch ihm gelang bei einem Patienten der passive Übertragungsversuch nach Krausnitz-Küstner. Die Antigen-Antikörperreaktion ist seiner

Meinung nach Wahrscheinlich in den Endothel-Zellen der kleinen Hautgefäße lokalisiert; es wird dabei Histamin frei, das seinerseits die "triple-response" nach LEWIS auslöst (Vasodilatation, Permeabilitätserhöhung = Ödem, Axonreflex-Vasodilatation = roter Hof).

Gestützt wird diese These von QUERU und Mitarb. (1952), die einen Fall von "Urticaria cholinergica" beschrieben, bei welchem der Prausnitz-Küstner-Versuch ebenfalls positiv war und Urticaria-Eruptionen mit Injektionen von Acetylcholin erzeugt werden konnten.

PETERS und SILVERMAN (1946) untersuchten einen Fall von Anstrengungs- und Hitze-Urticaria und sprechen von einer "Hitze-Allergie." Diese Verf. glauben, daß Acetylcholin und Histamin bei der Entstehung der Urticaria zusammenwirken müssen, da in ihrem Fall Injektionen von Histamin bzw. Furmethide (einer Acetylcholin-ähnlichen Substanz) allein keine urticariellen Reaktionen hervorriefen, wohl aber zusammen.

- e) Zur Frage der Bedeutung des Schwitzens für die Entstehung der chol. Urticaria:

Während die Acetylcholin-Theorie und die Allergie-Theorie dem Wesen nach eng beieinanderstehen, weicht die von MARCHIONINI und OTTENSTEIN (1931) begründete Schweiß-Theorie völlig vom bisher Gesagten ab. Entsprechend ihren Versuchsergebnissen nannten sie das untersuchte Krankheitsbild "Schwitzurticaria". Sie stellten nämlich fest, daß bei ihrem Urticariafall die Schweiß-Acidosis nach einem Schwitzbad erhalten blieb, sogar anstieg, während sie sich normalerweise nach dem Bad rasch zurückbilden soll. Eine mehr-tägig durchgeführte alkalotische Kost verringerte die urticarielle Empfindlichkeit. Auf skarifizierter Haut gab es bei dem Patienten mit eigenem und fremdem ekkrinen Schweiß entzündliche Reaktionen. Die Verf. schlossen hieraus, daß saurer Schweiß auf säureempfindlicher Haut zusammen mit einer erhöhten endogenen Acidose die Urticaria hervorrufen.

Zum gleichen Ergebnis kam UHLMANN (1943), der bei einer Patientin mit Schwitzurticaria ebenfalls eine erhöhte Schweiß-Acidose nach Überwärmungsbad und eine hohe Säure-Empfindlichkeit der Haut gegen den eigenen Schweiß feststellte.

LUCKNER und MANN (1939) konnten bei einem Fall von Anstrengungs-Urticaria einen Ausschlag durch Atmung CO_2 - angereicherter Luft auslösen und durch alkalotische Kost eine Besserung herbeiführen.

SULZBERGER und Mitarb. (1953) nehmen an, daß bei Verschuß der Schweißdrüsengänge sezernierter Schweiß in das umgebende Gewebe diffundiert und dort verschiedene Dermatosen hervorrufen kann. Im Gegensatz zu GANT, PEARSON u. COMEAU beschrieben diese Autoren positive Intrautan-Tests mit Hitze-Schweiß von Gesunden und Urticaria-Patienten an Allergikern, jedoch nicht Urticaria-Patienten, sondern an Patienten mit Neurodermitis bzw. Asthma bronchiale. Sie hatten dabei den Eindruck, daß Allergiker sowohl auf Fremdschweiß als auch auf Eigenschweiß starker reagierten als Nicht-Allergiker.

STÜTTGEN (1961) hat demgegenüber in ähnlichen Untersuchungen 3 cholinergische Urticaria-Patienten mit einem kollektiv verschiedener Hautkranken verglichen und fand die urticariogene Wirkung von Fremd-Schweiß bei der chol. Urticaria etwas stärker als z.B. bei Neurodermitikern, jedoch bezog sich der Reaktionsunterschied hauptsächlich auf das Erythem.

2.) Fragestellung

Entsprechend der Vielfalt der bis jetzt aufgestellten pathogenetischen Theorien und der damit angeschnittenen Probleme ergaben sich verschiedene Ansatzpunkte für neue Untersuchungen. Wir konzentrierten uns hauptsächlich auf 3 Fragenkomplexe:

I.) Besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen Schweißsekretion und ohol. Urticaria ?

Diese Frage war von großem Interesse, weil bei unserem Patienten - wie bei den Fallbeschreibungen in der Literatur - der Beginn der Urticaria tatsächlich regelmäßig mit einem allg. Schweißausbruch gekoppelt war, und weil eine Urticaria-Auslösung ohne Schweißausbruch nicht ohne weiteres gelang. Das gleichmäßige Erscheinen "follikulärer", d.h. offenbar an Anhangsgebilde gebundener Quaddeln an Stamm, Schultern und Extremitäten während eines Schubs ließ ebenfalls auf eine Beteiligung der Schweißdrüsen schließen. Dagegen sprach allerdings die Aussparung der sehr schweißintensiven Fußsohlen, Handflächen und Axillen. Auch GRANT und Mitarb. hatten schon festgestellt, daß die Regionen stärksten Schwitzens nicht mit den Urticaria-Schwerpunkten übereinstimmen. Dies gilt übrigens auch für die vordere und hintere Schweißrinne.

Das sind zugleich Fakten, die auch gegen die Schweiß-Urticaria-Theorie von MARCHIONINI sprechen (Urticaria-Auslösung durch Einwirken sauren Schweißes auf säureempfindliche Haut). Weiterhin spricht gegen diese Theorie, daß GRANT und Mitarb. die Urticaria mehrmals an einem offensichtlich schweißfreien Arm ("no obvious sweating") auslösen konnten. Sie zeigten außerdem, daß nach Erhitzung gewonnener Schweiß von ihren Patienten und von Kontrollpersonen, i.e. injiziert, gleichermaßen keine urticariellen Reaktionen hervorrief.

Die Bedeutung des Schweißes - und der Schweißdrüsen, bzw. ihres Sekretionsvorganges selbst - ist also noch nicht völlig geklärt. Wir versuchten daher, bei unserem Patienten die Urticaria experimentell durch schweißtreibende Pharmaka lokal und generell auszulösen, und sie andererseits durch Überwärmung auf anhidrotisch gemachter Haut zu provozieren.

II.) Auf welcher Grundlage ist die experimentelle Auslösung der chol. Urticaria mit Cholinderivaten zu erklären?

Das urticarielle Exanthem auf Acetylcholin-Derivate (Acetylcholin, Metacholin, Doryl), bzw. natürlich vorkommende Parasympathomimetica (Pilocarpin, Muscarin) ist der spontanen Urticaria so ähnlich, daß man auch unter klinischen Bedingungen einen Acetylcholin-Effekt in der Pathogenese vermuten kann. Bis jetzt ungeklärt ist aber der Entstehungsmechanismus, vor allem auch die Frage, ob der experimentelle Acetylcholin-Effekt an die Schweiß-Sekretion gebunden ist oder nicht.

GRANT glaubt, daß nach einer physiol. Acetylcholin-Ausschüttung der peripheren parasympathischen Nervenendigungen die Hautzellen bei der chol. Urticaria mit einer abnormen Histamin-Ausschüttung reagieren. Die Schweiß-Sekretion sei dagegen nur ein Begleit-Phänomen, und zwar nach Intensität und zeitlichem Auftreten unabhängig von den Urticaria-Quaddeln.

Die rein nervöse Vermittlung wird mit den Ergebnissen mehrfach wiederholter Abschnürungsversuche begründet: Ein abgeschnürter, blutleer gemachter Arm zeigte im allg. Urticaria-Schub abgeschwächte, aber eindeutige urticarielle Reaktionen. Sie blieben dagegen in einem mit Procain anästhesierten Gebiet aus. Bestätigt wird diese Vorstellung durch HERXHEIMER, der bei einem Patienten das Ggl. Stellatum einseitig blockierte und danach eine halbseitige Abschwächung der Urticaria feststellte.

Damit schien der Weg über die peripheren sympathischen Nervenfasern der Haut für alle drei auslösenden Reize - Überwärmung, Anstrengung und emotionelle Erregung - festzustehen.

HERXHEIMER forderte noch einen Mediator zwischen Acetylcholin und Histamin, z.B. den Vasodilator Bradykinin.

Bei unserem Patienten sollten die verschiedenen Cholinderivate und andere schweißtreibende Pharmaka auf ihre urticariogenen Eigenschaften geprüft und die jeweiligen Schwellenkonzentrationen für Schweiß-Sekretion und Urticaria bestimmt werden. Auf diese Weise wollten wir versuchen, mit abfallenden Konzentrationen Schweiß-Sekretion und Urticaria experimentell zu trennen, um die Bedeutung der Schweiß-Sekretion für die chol. Urticaria zu klären.

III.) Ist ein allergischer Mechanismus beteiligt ?

Während für andere physikalische Urticarien (Lichturticaria, Kälteurticaria) ein allergischer Zwischenmechanismus heute einwandfrei bewiesen ist (ILLIG, "Untersuchungen zur Pathogenese der Lichturticaria", 1963), ist der Antikörper-Nachweis im Prausnitz-Küstner-Versuch bei der chol. Urticaria nur sehr selten gelungen, und es ist daher ein allergischer Mechanismus oftmals bezweifelt worden. Zum ersten Mal in der Literatur beschrieb JOLTRAIN 1930 in 3 Fällen von Anstrengungs- und Ermüdungs-Urticaria einen positiven Prausnitz-Küstner-Versuch, ohne allerdings auf die mögliche Natur des Allergens einzugehen. Auch RAJKA beschrieb einen positiven Antikörper-Übertragungsversuch; als Allergen bzw. Sekundär-Allergen erwägt er Acetylcholin oder Acetylcholin zusammen mit Histamin.

ROTHMANS Theorie besagt, daß bei den sog. "physikalischen Allergien" ganz allgemein auf äußere Reize Metaboliten gebildet werden, gegen welche der Organismus eine Überempfindlichkeit entwickelt. Am sichersten könne man dieses Sekundär-Allergen im Falle der chol. Urticaria in Form des Acetylcholins bestimmen. Die passive Antikörper-Übertragung gelang ROTHMAN aber auch nur einmal bei einem Patienten.

In Anbetracht der wenigen Versuche, in denen bis jetzt ein Prausnitz-Küstner-Phänomen nachgewiesen werden konnte, ist eine allergische Pathogenese für die chol. Urticaria zumindest noch zweifelhaft. Außerdem ist die Frage nach dem Sekundär-Allergen noch offen. Das Acetylcholin wird zwar am meisten diskutiert, eine tatsächliche Acetylcholin-Allergie dürfte aber kaum mit dem Leben vereinbar sein. Es ist daher sehr unwahrscheinlich, daß das an den Nervenendigungen freigesetzte Acetylcholin selbst bei der chol. Urticaria das Sekundär-Allergen darstellt. Allenfalls wäre dann an ein im Organismus gebildetes Zwischen- bzw. Abbauprodukt zu denken.

Zu dieser Frage wurden die Prausnitz-Küstner-Tests unter verschiedenen Versuchsbedingungen durchgeführt.

3.) Methodik und Resultate

Fallbeschreibung und klinische Beobachtungen

Anamnese:

Die Familien- und Eigenanamnese von Otmar K., 24 Jahre alt, Medizinstudent, ist unauffällig. Die jetzige Erkrankung besteht seit 2 1/2 Jahren. Der urticarielle Anfall wird ausgelöst durch Wärme, körperliche Anstrengung oder (selten) durch psychische Erregung, wobei es zu Schwankungen der Empfindlichkeit gegenüber diesen Stimuli kommen kann. Nachts im Bett wurde niemals ein Anfall bemerkt. Beginn immer mit generalisiertem Juckreiz, starker Rötung im Gesichts- und Halsbereich und kleinfleckigen Rötungen am ganzen Körper.

Allgemeinzustand:

Gesunder, altersgemäß entwickelter, athletischer Mann, in gutem AZ und EZ. Bei der allgemeinen somatischen Untersuchung kein krankhafter Befund, Hautorgan o.B.

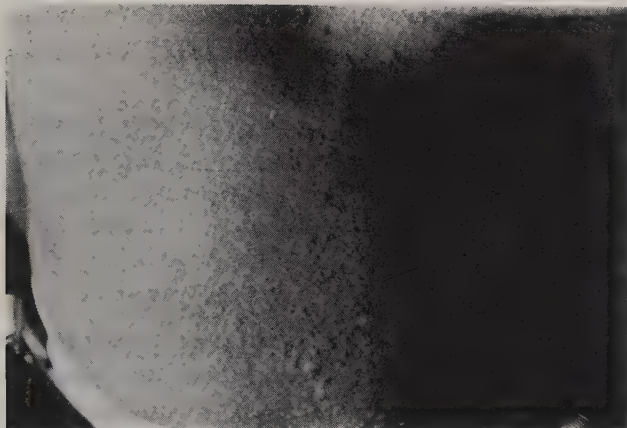
Klin. Befund:

Nach Provokation durch Wärme oder Anstrengung ist im Höhepunkt eines Urticaria-Schubs der ganze Körper von stecknadelkopf- bis linsengroßen Quaddeln mit münzgroßen, leuchtend roten Reflexerythemen bedeckt, die stellenweise auch konfluieren. Fußsohlen und Handflächen, sowie die Innenseite der Arme bleiben ausgespart.

Bei wiederholter Auslösung besteht eine obligate Kopplung des Urticaria-Anfalls an einen Schweißausbruch, allerdings ohne Übereinstimmung der Urticaria-Schwerpunkte mit den Regionen hoher Schweißdrüsendichte und starker Schweiß-Sekretion (Achseln, vordere und hintere Schweißrinne, Handflächen, Fußsohlen). Die Dauer eines Schubs beträgt ca. 30 - 50 min mit Höhepunkt nach ca. 10 - 15 min. Die Auslösung ist mehrmals am Tage möglich, die Refraktärzeit beträgt nur etwa 2-3 Stunden. (Abb.1).

Histologie:

Ödem des Papillarkörpers, subpapillär perivaskuläre Infiltrate, bestehend aus Granulocyten und Lymphocyten. Keine Entzündung oder Obliteration im Bereich der Schweißdrüsen-Ausführungsgänge nachweisbar. Die Endstücke erscheinen etwas erweitert, was als Zeichen verstärkter Sekretion zu werten ist.



**Abb.1: Schwere, typische cholinergische Urticaria.
Experimentell ausgelöster Schub (Saunabad).
Follikuläres Aussehen der Quaddeln!**

Experimentelle Untersuchungen zur pathogenetischen Bedeutung der Schweißsekretion.

I.) Provokation der Schweißsekretion.

Methodik:

1. Intracutane Testinjektionen:

Von den verschiedenen Schweißdrüsen-stimulierenden Pharmaka wurde immer eine Standardmenge von 0,3 ml intracutan injiziert, außer bei Nikotin, bei dem wir uns wegen der Schmerzhaftigkeit der Injektion meist mit 0,2 ml begnügten. Injiziert wurde der Einfachheit halber in den Ober- und Unterarm. Vergleichende Kontrolltests erfolgten zumeist im Selbstversuch oder auch an gesunden, freiwilligen Versuchspersonen. Die angewandten Pharmaka wurden in verschiedenen Konzentrationen getestet; verdünnt wurde mit physiol. Kochsalzlösung.

2. Quantitativer und qualitativer Schweiß-Nachweis:

Die zu untersuchende Hautfläche wurde nach dem Verfahren von RANDALL mit einer alkoholischen Jodlösung (2-3 % in 95 %-igem Alkohol) bestrichen. Als Instrument dafür diente am besten ein um eine Pinzette gewickelter Wattebausch. Experimentell hervorgerufener Schweiß löst das angetrocknete Jod über den entsprechenden Schweißdrüsen-Ausführungsgängen wieder auf. Ein Stärke-Filterpapier¹⁾ wird 20 sec auf die schwitzende Hautfläche gepreßt. Infolge der Jod-Stärke-Reaktion sind dann die Schweißtropfen als kleine, bräunlich-violette Punkte auf dem Stärke-Papier zu erkennen. Mit dieser Methode sind auch kleinste Schweißtropfen sichtbar zu machen. Wird dieser Stärkepapier-Test mehrmals an einer Stelle wiederholt, so nützt sich der Jodanstrich ab und muß erneuert werden.

Nach einer Reihe von Tests entdeckten wir leider zu spät, daß die dunklen Schweißpunkte auf dem Stärkepapier-Streifen durch Verdampfen des Jods mit der Zeit verblaßten. Mit einem besonderen Verfahren gelang es aber, diese Schweißpunkte auf den Teststreifen zumindest teilweise wieder sichtbar zu machen: Die Teststreifen wurden in den Dampf von elementarem Brom gehalten, wobei das ehemals zusammen mit dem Jod auf das Stärkepapier übertragene und nicht verdampfte Jodid zu Jod reduziert wurde. Die Schweißpunkte wurden somit wieder als dunkle Flecken schwach sichtbar. (Abb.2).

¹⁾ Firma Merck, Darmstadt

Für zukünftige Untersuchungen empfiehlt es sich daher, die Teststreifen sofort fotografisch zu dokumentieren.

3. Ablesung und Protokollierung der Reaktionen:

Alle Versuche wurden unter genauer Protokollierung der sichtbaren und subjektiven Reaktionen vom ersten Beginn an beobachtet. Die Intensität der lokalen Schweißsekretion im Umkreis der Injektionsstellen wurden als "sehr schwach" oder (+), "schwach" oder +, "mittelstark" oder ++ und "stark" oder +++ registriert, bzw. die schwitzende Fläche (Schweißareal) im größten und kleinsten Durchmesser gemessen. In den meisten Fällen wurde auch die Quaddelgröße und die Ausdehnung des Reflexerythems gemessen. Die "Injektionsquaddel" wurde sorgfältig von der "Reaktionsquaddel" unterschieden.

Resultate:

Die Ergebnisse der pharmakologischen Tests sind in Tabelle I Seite 16 zusammengefaßt.

1.) Acetylcholin

Das Acetylcholin, Erregersubstanz des motorischen und des parasympathischen Nervensystems, der präganglionären sympathischen Fasern und der postganglionären sympathischen Schweißdrüsenfasern, steht bei der Suche nach einer auslösenden Substanz für die chel. Urticaria auf dem Umweg über eine Schweißsekretion im Mittelpunkt des Interesses. Nach COON und ROTHMAN (1941) werden die Schweißdrüsen von Acetylcholin auf zwei Wegen erregt:

1. Direkte Wirkung auf die Schweißdrüsenzellen (Muscarineffekt), begrenzt auf die Injektionsquaddel.
2. Reflektorisch-nervös über einen Axonreflex (Nikotineffekt) bis zu 5 cm im Umkreis der Injektionsstelle.

Nach intracutanen Acetylcholin-Injektionen bildete sich bei unserem Patienten ein relativ großes, intensives Reflexerythem (ca. 4 cm Ø), innerhalb von diesem eine kurzzeitige Piloarreaktion, dazu starker Juckreiz und schnell einsetzende Schweißsekretion (+++). Nach etwa 3 - 4 min erst kleine, stecknadelkopfgroße Reaktionsquaddeln innerhalb des Reflexerythems. Schon nach 6 - 8 min konfluieren diese unregelmäßig und bildeten wenig später zusammen mit der Injektions-

Konzentration	Acetylcholin		Doryl		Succinylcholin		Pilocarpin		Physostigmin		Nikotin	
	Schw.	Urt.	Schw.	Urt.	Schw.	Urt.	Schw.	Urt.	Schw.	Urt.	Schw.	Urt.
1: 20	+++	+										
1: 100	+++	+					+++	+				
1: 500					+	-						
1: 1000	++	+			+	-						
1: 2000									+	-		
1: 4000			+++	+								
1: 10 000							+++	+				
1: 20 000									(+)	-		
1: 40 000			+++	+								
1: 50 000					-	-					(+)	-
1: 100 000					-	-	++	+	(+)	-	-	-
1: 200 000									(+)	-	-	-
1: 400 000			++	(+)								
1: 1 000 000							+	-				
1: 4 000 000			+	-								
1: 10 000 000							+	-				

Tabelle I: Die urticariogenen und die Schweißdrüsen-stimulierenden Eigenschaften aller geprüften Substanzen in verschiedenen Konzentrationen. Die Intensitäten sind mit (+), ++ und +++ angegeben. Vergleichende Tests im Selbstversuch hatten, was die Schweißintensität betrifft, durchweg die gleichen Ergebnisse ergeben.

(27) 17'

Abb.2: Acetylcholin, 0,2 ml 1: 1000,
4 min nach i.c.Injektion am Unterarm,
Patient O.K.
Normale Reaktion mit Urticaria im
Umkreis der Injektionsstelle.
(verblaßte, chemisch regenerierte
Schweißpunkte)

(42) 2'

(42) 6'

Abb.3: Acetylcholin, 0,3 ml
1: 1000, 2 und 6 min nach
i.c.Injektion am Oberarm,
Proband E.
Normale Reaktion, keine
Quaddeln.

Abb.4: Acetylcholin, 0,3 ml 1:1 000,
5 min nach i.c.injektion am Oberarm,
Proband E.
Normale Schweiß-Reaktion, kurzer,
lymphogener Schweißstreifen nach
proximal, keine Urticaria.

(42) 3

quaddel ein homogenes, flaches Ödem. Dementsprechend verringerte sich die Schweißproduktion. (Dies ist wahrscheinlich mit dem schnellen Abbau des Acetylcholins durch Cholinesterase zu erklären; Acetylcholin wird dabei zu inaktivem Cholin und Essigsäure hydrolysiert.)

In einem Fall wurden lymphogene (?) Ausläufer der Schweiß-Reaktion in Form geschlängelter Straßen von einigen cm Länge festgestellt. Die Schwitzintensität im Umkreis der Injektionsstellen war bei Patient und Kontrollperson (Selbstversuch) in etwa gleich. (Abb. 2, 3 und 4). Die quaddelbedeckte Hautfläche stimmte größtmäßig mit dem schwitzenden Areal überein.

2.) Doryl

oder Carbachol, chemisch Carbaminoylecholin-chlorid, ist ein starker Parasympathicuserreger und imitiert besonders gut die Muscarin-Effekte des Acetylcholins. Im Unterschied zu Acetylcholin oder Metacholin ist es stabiler und unempfindlich gegen Cholinesterase und hat deshalb eine entsprechend längere Wirkungsdauer.

In unseren Versuchen waren Juckreiz- und Reflexerythem etwas schwächer ausgeprägt als bei Acetylcholin. Erste follikuläre Reaktionsquaddeln erschienen nach ca. 4 - 5 min (Abb. 9). Schweiß konnte dagegen schon nach 1 - 2 min nachgewiesen werden (Abb. 5). Die Reaktionsquaddeln im Reflexerythem konfluieren erst nach ca. 15 - 20 min. Es erschienen regelmäßig zentripetale, lymphogene Urticaria- und Schweißstreifen; diese bildeten manchmal netzartige Anastomosen (Abb. 7 u. 8). In einem Fall nach einer Injektion am Unterarm waren 5 lange, zentripetale Streifen mit stecknadelkopfgroßen Quaddeln zu erkennen, einer bis zu 23 cm lang weit über die Armbeuge hinausreichend. Nach distal waren, wenn überhaupt, immer nur ganz kurze Ausläufer zu beobachten. RANDALL hat diese hidrotische Streifenbildung bei Gesunden untersucht und bewies, daß sie nicht etwa nervös ausgelöst wird, sondern daß die auslösende Substanz vom Injektionsort tatsächlich in subcutanen Lymphbahnen fortgeleitet wird. (Lokalanästhesie bleibt daher unwirksam!) In allen Fällen war die enge Beziehung von Schweißsekretion und Urticaria-quaddeln auch innerhalb der lymphogenen Reaktionsstreifen besonders erwähnenswert.

Bei stufenweiser Verdünnung des Doryls bis herab auf 1: 4 000 000 erlosch die urticariogene Wirkung schon bei 1: 400 000, während die Schweißsekretion bei 1: 4 000 000 noch deutlich positiv war (Abb.6). Es gelang also mit Doryl nicht, die Urticaria ohne Beteiligung der Schweißdrüsen lokal auszulösen. Dagegen war eindeutiges Schwitzen auch ohne urticarielle Reaktion zu beobachten!

3.) Succinylcholin

ist aus zwei Molekülen Acetylcholin aufgebaut, welche an der α -Methylgruppe verbunden sind. Succinylcholin ist etwas stabiler als Acetylcholin, wird aber enzymatisch hydrolysiert von nicht-spezifischen Plasma-Cholinesterasen. Bemerkenswert ist, daß bei seinen cholinergischen Effekten bisher keine Anzeichen einer Histamin-Freisetzung festgestellt worden sind. (GOODMAN, GILMAN).

Wie aus Tabelle I hervorgeht, waren in unseren Versuchen die Reaktionen auf Succinylcholin recht schwach. Lediglich bis zu Konzentrationen von 1: 1000 wurde eine geringe Schweißsekretion im blaßroten, unscharf begrenzten Reflexerythem registriert, jedoch keine Urticaria, kein Juckreiz. Schwächere Konzentrationen blieben völlig reaktionslos.

4.) Pilocarpin

Das natürlich vorkommende Alkaloid Pilocarpin ist ein starker Erreger parasymphatisch innervierter Endorgane. Es erzeugt wie Doryl vor allem die Muscarin-Effekte des Acetylcholins, d.h. es wirkt direkt auf die parasymphatisch versorgten Zellen, also auch nach Nervendegeneration. Besonders stark ist seine Wirkung auf Schweiß- und Speicheldrüsen.

Pilocarpin war auch die einzige Substanz, die bei unserem Patienten und im Selbstversuch Allgemeinerscheinungen hervorrief (Wärmegefühl, Gesichtsröte, Speichelfluß). Allerdings waren dafür mindestens zwei intracutane Injektionen von je 0,3 ml notwendig. Außerdem waren nach Pilocarpin-Injektionen Schweißsekretion und (am Patienten) Urticaria im Umkreis der Injektionsstelle am intensivsten.

Im relativ großen, doch schwachen Reflexerythem (3 - 4 cm ϕ) wurden erste Quaddeln nach 5 - 6 min sichtbar, verbunden mit starkem Juckreiz. Die recht erhabenen follikulären Quaddeln konfluieren nach

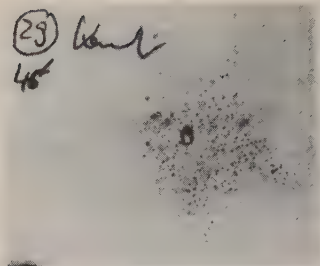


Abb.5: Doryl, 0,3 ml 1: 4000, 8 min
nach i.o.Injektion am Rücken,
Proband D.
Normale Reaktion ¹⁾, keine Quaddeln
im Umkreis der Injektionsstelle.

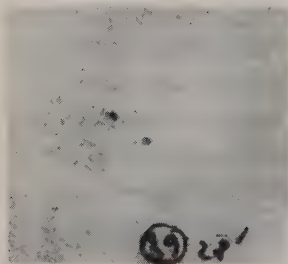


Abb.6: Doryl, 0,2 ml 1: 400 000,
7 min nach i.o.Injektion am Unterarm,
Patient O.K.
Schwache Reaktion ¹⁾, wenige follikuläre
Urticaria-Quaddeln im Umkreis der In-
jektionsstelle.



Abb.7: Doryl, 0,3 ml 1: 4000, 2 min
nach i.o.Injektion am Unterarm,
Proband E.
Starke Schweißreaktion mit kurzen,
geschlängelten Schweißstreifen nach
proximal, keine Urticaria-Reaktion.

(52) 2'

¹⁾ chemisch regenerierte Schweiß-
punkte.



Abb.8: Doryl, 0,3 ml 1: 4000, 12 min
nach i.c.injektion am Unterarm,
Proband E.

Ungewöhnlich breite Reaktion mit
lymphogenen Schweißstreifen nach
proximal in Richtung Armbeuge,
keine urticarielle Reaktion.

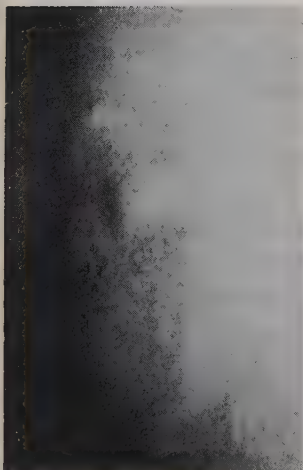


Abb.9: Doryl, 0,3 ml 1: 4000, 10 min
nach i.c.Injektion am Unterarm,
Patient O.K.

Follikuläre Quaddeln im Reflexerythem
im Umkreis der Injektions-Quaddel.

ca. 10 min unregelmäßig, bildeten schließlich mit der Injektions-Quaddel ein dickes, erhabenes, homogenes Odem. Die lymphogenen Schweißausläufer (nur beim Patienten mit follikulären Quaddeln) waren noch intensiver und häufiger als nach Doryl-Injektionen (Abb.12).

Bei niedrigeren Konzentrationen trat die Quaddelbildung verspätet und schwächer auf, bei 1: 100 000 war kein Reflexerythem mehr zu erkennen, ab 1: 1000 000 blieben die Urticaria-Quaddeln aus. Eine Schweißsekretion wurde dagegen noch bei 1: 4000 000 registriert. Es gelang also wiederum nicht die Urticaria ohne Schweißsekretion auszulösen. Andererseits war aber bei schwachen Konzentrationen eindeutig Schweißsekretion ohne Urticaria nachweisbar.

5.) Physostigmin

verstärkt die Wirkung des Acetylcholins, indem es dessen Inaktivierung durch Cholinesterase verhindert. Es bildet mit der Cholinesterase einen enzymhemmenden Komplex, sodaß das Acetylcholin nicht hydrolysiert werden kann.

Physostigmin in verschiedenen Konzentrationen löste in unseren Versuchen nur sehr schwache Schweißproduktion aus und keine urticariellen Erscheinungen. Eine Mischung von Physostigmin 1: 20 000 und Acetylcholin 1: 1000 zeigte die folgende Wirkung: Verstärkte Acetylcholin-Effloreszenz in Form eines großen, dunklen Reflexerythems, in diesem dicht beieinanderliegende, stecknadelkopfgroße Reaktionsquaddeln, begleitet von starkem Juckreiz. Dazu ein breiter, zentripetaler, lymphogener Schweiß- und Quaddelstreifen, mit einer stark juckenden Quaddelreaktion in der Ellenbeuge. Darüber hinaus ein entsprechender lymphogener Quaddelstreifen zentripetal, bis zu 25 cm von der Injektionsstelle entfernt. Die Schweißreaktion war anfangs sehr intensiv (+++), ließ nach 8 min aber schon stark nach.

Das Physostigmin verstärkte also mehr die urticariogenen als die schweißstreibenden Eigenschaften des Acetylcholins.

Die Schweißreaktion verhielt sich ähnlich im entsprechenden Selbstversuch.

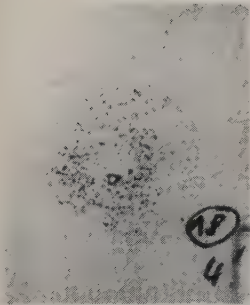


Abb.10: Pilocarpin, 0,3 ml 1: 1000, 4 min nach i.c.Injektion am Unterarm, Proband E. Normale Reaktion¹⁾, keine Quaddeln im Umkreis der Injektionsstelle.

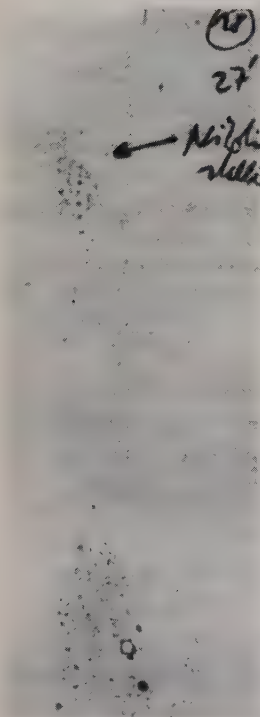


Abb.11: Pilocarpin, 0,3 ml 1: 10 000, 4 min nach i.c.Injektion am Unterarm, Proband E. Schweißpunkte an einer 1 Tag alten Nikotin-Injektionsstelle 8 cm proximal (Nikotinbitartrat 0,2 ml 1: 100 000 i.c.). Keine Fernreaktion, eher lymphogener Transport von Pilocarpin¹⁾.

¹⁾chemisch regenerierte Schweißpunkte

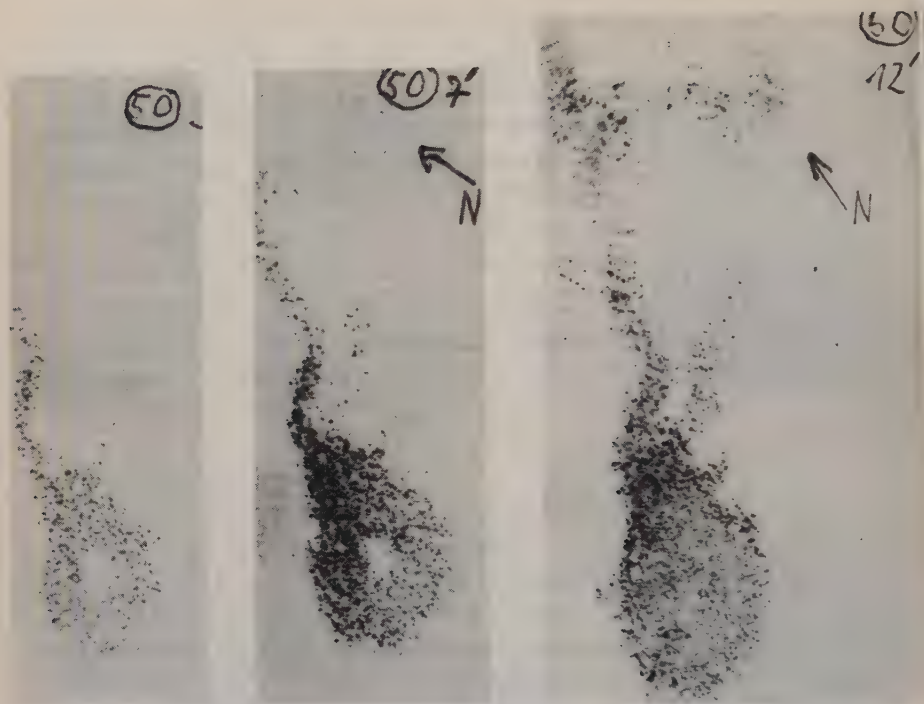


Abb.12: Pilocarpin, 0,25 ml 1: 100, 3, 7 und 12 min nach i.c.Injektion am Unterarm, Proband E.

Starke Reaktion mit geschlängelten, lymphogenen Schweißstreifen nach proximal, eine 1 Tag alte Nikotin-Injektionsstelle mit einschließend, keine urticarielle Reaktion. (Vergrößerungs-Maßstab gleichbleibend!)

(11)

Abb.13: Nikotinbitartrat, 0,2 ml 1: 33 000, 3 min nach i.c.Injektion am oberen rechten Brustquadranten, Patient O.K. Sehr schwache Reaktion ohne Urticaria!

11

6.) Nikotin

Ganglienmembranen werden von Nikotin depolarisiert, bei stärkeren Konzentrationen blockiert. Nikotin macht die Ganglienzellen lediglich gegen Acetylcholin empfindlicher. Nach intracutaner Injektion kommt es zur Erregung der postganglionären sympathischen Axone, d.h. Vasokonstriktion und Piloarrektio(n) (adrenerg), sowie Schweißsekretion (cholinerg). Bei diesem Axonreflex verhält sich das Rezeptorende wahrscheinlich wie ein autonomes Ganglion, im Falle der Schweißdrüsen mit cholinergem Effektorende. Das wäre der "Nikotin-Effekt" auf die Schweißdrüsen. (Neben dem hauptsächlich Muscarin-Effekt hat Acetylcholin aber auch einen Nikotin-Effekt auf die Schweißdrüsen, wie COON und ROTHMAN festgestellt haben).

Die schmerzhaften Nikotin-Injektionen in unseren Tests - verwendet wurde das Salz Nikotinbitartrat - zeigten nicht den erhofften Effekt. HERXHEIMER sowie LORINCZ und PEARSON erzeugten zwar bei ihren Patienten durch i.c.-Injektionen mit Nikotin Urticaria-Quaddeln ("Satelliten-Quaddeln"); wir selbst konnten aber mit denselben Nikotin-Konzentrationen 1: 50 000 bis 1: 200 000 nur eine recht schwache, kleinflächige Schweißsekretion hervorrufen (Abb.13). Juckreiz, deutliches Reflexerythem oder Urticaria-Quaddeln blieben aus.

.) Ausschaltung der Schweißsekretion

Methodik:

Die Frage, ob die cholinergische Urticaria mittelbar oder unmittelbar von der Schweißsekretion abhängig ist, konnte nach den vorausgegangenen Beobachtungen nur durch experimentelle Ausschaltung der Schweißsekretion weiter geklärt werden. Wir bedienten uns dabei verschiedener Methoden.

1. Lokale Ausschaltung der Schweißdrüsensekretion.

a) Atropin:

Der Acetylcholin-Antagonist wurde bei unserem Patienten und im Selbstversuch jeweils kurz vor einem Saunabad intracutan injiziert und darauf die lokale Schweißhemmung während der künstlichen Überwärmung beobachtet. Um einen möglichen unspezifischen, antiurti-

carriellen Effekt des Atropins auszuschließen, wurde mit dieser Substanz ein ähnlicher Versuch bei einer Kälteurticaria-Patientin durchgeführt. Die Urticaria-Auslösung erfolgte dabei durch ein kaltes Armbad.

b) Scopolamin, "Ereoril":

Als oberflächliches Anhidroticum benutzten wir ein von MACMILLAN, REILER und SYNDER als besonders wirksam beschriebenes Scopolamin-Derivat, den Benzoylester Scopolaminhydrobromid¹⁾; weiterhin "Ereoril", eine handelsübliche anhidrotische Lotion dänischer Herkunft²⁾. Die chemische Zusammensetzung konnte nicht in Erfahrung gebracht werden, es wird lediglich als "Anticholinergium" bezeichnet.

2. Regionale Ausschaltung der Schweißdrüsensekretion durch Blutleere.

Hierzu wurde die Beobachtung von GRANT und Mitarb. verwertet, daß die Haut nach länger dauernder Blutleere durch hypoxämische Schädigung der Schweißdrüsen vorübergehend anhidrotisch wird. Zwar konnte RANDALL (1947) auch an der unter Blutleere anhidrotischen Haut auf starke Reize noch eine reflektorisch ausgelöste Schweißsekretion beobachten, jedoch blieb die Haut in unserer Versuchsanordnung (bei ständiger Kontrolle mit der Jod-Stärke-Reaktion) absolut trocken.

Resultate:

1. Lokale Ausschaltung der Schweißdrüsensekretion

a) Versuche mit Atropin:

A) Selbstversuch.

Versuchsanordnung: Im Selbstversuch wurde jeweils vor dem Saunabad 0,3 ml Atropinsulfat 1:20 000 in den Oberschenkel i.e. injiziert. Die Schweißhemmung im Atropin-Gebiet wurde mit der Jod-Stärkepapier-Methode registriert. Beim zweiten Test injizierten wir 22 min nach der Atropin-Injektion zusätzlich

¹⁾ Herrn Dr. Fink, Oberassistent am Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg, sind wir für die Synthese dieser Substanz zu besonderem Dank verpflichtet.

²⁾ Firma Ereopharm A/S, Kopenhagen

direkt in die Atropinstelle 0,3 ml Doryl 1: 4 000, um die Wirkung des Atropins gegen diesen stark schweißtreibenden Cholinester zu prüfen.

E r g e b n i s: Im Selbstversuch bewirkte eine Atropin-Injektion von 0,3 ml 1: 20 000 völlige Anhidrosis in einem scharf umschriebenen Gebiet von 3 cm ϕ für mindestens 1 Stunde während eines starken allg. Schweißausbruchs im Saunabad (Abb.14 und 15). Nun wurde 0,3 ml Doryl in eine 22 min alte Atropinstelle injiziert. Im anhidrotischen Atropin-Gebiet von 3 cm ϕ erzeugte das Doryl darauf Schweißsekretion auf einem kleinen Fleck von etwa 1 cm ϕ . Die schweißhemmende Wirkung des Atropins war also vollständig im reinen Wärme-Test, unvollständig aber bei örtlicher Applikation eines starken Cholinergicums wie Doryl.

B) Kontrolle beim Patienten mit chol. Urticaria.

V e r s u c h s a n o r d n u n g: Bei unserem Patienten wurde das Atropin in derselben Konzentration am re Oberschenkel, li Unterarm und am oberen Sternum injiziert und dann die antihidrotische Wirkung im Saunabad (50 bzw. 75°) während des Urticaria-Schubs untersucht.

E r g e b n i s: Am Patienten blieben die Atropin-Injektionsstellen im Saunabad ebenfalls schweißfrei. Diese schweißfreien Flecken hatten einen Durchmesser von ca. 2,5 cm. Es bildeten sich an diesen Stellen im Urticaria-Schub auch keine Reaktions-Quaddeln aus. Deutlicher als an Oberschenkel und Unterarm war dies am oberen Sternum festzustellen, da die Haut hier mit besonders dicht stehenden Quaddeln reagierte. Die quaddelfreien Atropin-Areale waren allerdings recht unscharf zur Umgebung abgegrenzt. Dennoch möchten wir glauben, daß das lokal applizierte Atropin Schweißsekretion und chol.Urticaria-Quaddeln in einem umschriebenen Gebiet unterdrückte!

C) Kontrolle bei einer Patientin mit Kälteurticaria.

V e r s u c h s a n o r d n u n g: Bei dieser Patientin, Frau L.L. 42 Jahre alt, injizierten wir unmittelbar vor der Urticaria-Auslösung mit Hilfe eines 18-minütigen Arabads von 8° C 0,3 ml Atropinsulfat 1: 20 000 i.c. am re Unterarm.

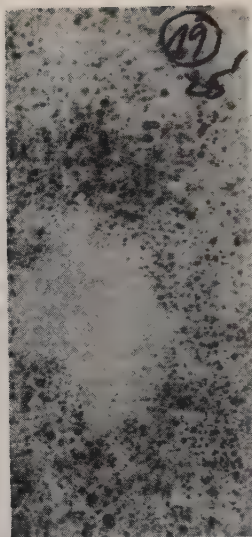


Abb.14: Umschriebene Schweißhemmung im
Umkreis einer Atropin-Injektionsstelle
(Atropinsulfat 0,3 ml 1: 20 000, i.e.-
Injektion am Oberschenkel, Proband E),
Saunabad 60° C, 25 min nach Atropin-
Injektion und Saunabeginn.



Abb.15: Gleiche Teststelle, 68 min nach
Atropin-Injektion und Saunabeginn.
Die grauen, umrandeten Flecken stellen
größere Schweißtropfen dar.

Im nächsten Versuch sollte die Atropinwirkung unter lokaler Auflösung der Kälteurticaria beobachtet werden. Es wurde dafür wieder 0,3 ml Atropinsulfat 1: 20 000 am Rücken subcutan injiziert. 20 min danach, also nach Abklingen des schwachen Injektions-Erythems, wurde 5 min lang ein mit Eis gefüllter Kupferzylinder 10 cm ϕ an dieser Atropinstelle aufgelegt. 45 min nach der Atropin-Injektion wurde die Eiszylinder-Auflage an der gleichen Stelle, dieses Mal 15 min lang, wiederholt.

E r g e b n i s s: Die Patientin reagierte auf das kalte Armbad mit einem ganz besonders schweren Urticaria-Anfall. Arme, Hände und Finger waren 10 min nach Badende dick geschwollen, bei sehr starkem Juckreiz. Die Finger konnten schließlich nicht mehr bewegt werden. 20 min nach Badende kollabierte die Patientin. Die Atropin-Injektionsstelle am re Unterarm blieb während des ganzen Versuchs unauffällig, d.h. das lokal applizierte Atropin unterdrückte die Kälteurticaria an dieser Stelle nicht.

Die Eiszylinder-Auflage von 5 min am Rücken löste nur ein intensives Erythem aus. Die zweite Auflage von 15 min dagegen bewirkte die Bildung einer großen, hellen, homogenen Urticaria-Quaddel im Auflagegebiet, umrandet von einem 1 - 2 cm breiten Reflexerythem, begleitet von starkem Juckreiz. Die Atropin-Stelle, etwa in der Mitte des großen Ödems, blieb nicht ausgespart, im Gegenteil war diese Stelle im Höhepunkt des Reaktionsablaufs (70 min nach der Atropin-Injektion) besonders erhaben.

Es kann sicher angenommen werden, daß in diesem Fall das Atropin auch nach 70 min noch voll wirksam war, nachdem wir in den vorherigen Sauna-Versuchen mit Atropin eine ähnlich lange Wirkungsdauer festgestellt hatten.

b) Versuche mit Scopolamin-Ester und "Ereoril":

A): Scopolaminhydrobromid-Benzoylester

V e r s u c h s a n o r d n u n g: Der Scopolaminester wurde bei Proband E nach den Angaben von MACMILLAN und Mitarb. in den Konzentrationen 1: 4000, 1: 1000 und 1: 100 getestet. Die wässrigen Lösungen wurden jeweils 1 - 3 Tage lang dreimal täglich auf ein Hautrechteck von ca. 4mal 8 cm am Unterarm nach vorheriger Entfettung mit Ather mit einem Wattebausch aufgetragen. Die Schweiß-

hemmung in diesem Gebiet wurde dann im Saunabad wieder unter Zuhilfenahme der Jod-Stärkepapier-Methode untersucht.

Bei unserem Patienten untersuchten wir auf die beschriebene Weise nur einmalig die anhidrotische und möglicherweise antiurticarielle Wirkung des Scopolaminesters 1: 100, und zwar an der besonders Urticaria-intensiven Bauchregion.

E r g e b n i s: Scopolamin ist chemisch eng mit Atropin verwandt. Die angewendete Form, der Benzoyl-ester des Scopolamin-hydrobromid, ist nach MACMILLAN und Mitarb. das stärkste anticholinergische Scopolaminderivat. Die Wirksamkeit ist vor allem auf die hohe Penetrationsfähigkeit von etwa 5 - 10 % der Oberflächendosis zurückzuführen.

In unseren Versuchen jedoch war der Scopolaminester weit weniger wirksam als von den genannten Autoren angegeben. Die nach der beschriebenen Methode angewandten wässrigen Lösungen 1: 4000, 1: 1000 und 1: 100 wirkten im Selbstversuch nur unvollkommen anhidrotisch (Abb.16). Untereinander zeigten die drei verschiedenen Konzentrationen dabei nur geringe Unterschiede in der Wirkungsintensität. In den ersten 2-3 min des allg. Schweißausbruchs betrug die Schweißhemmung ca. 80 - 90 %, aber schon nach 8-10 min nicht mehr als 10 - 20 %.

Bei dem Urticaria-Patienten wurde nur ein Versuch mit dem Scopolaminester 1: 100 vorgenommen. Die anhidrotische Wirkung war bei ihm stärker als bei der Kontrolle im Selbstversuch. Etwa 7 min nach Saunabeginn (anfangs 55° C, nach 12 min 65° C) kam es zum allg. Schweißausbruch, nach 12 min betrug die Schweißhemmung im Scopolamingebiet etwa 80 %, nach 17 und 19 min immer noch 60 - 70 %. Nach 15 min hatte der Urticaria-Schub seinen Höhepunkt, wobei das Scopolamin-behandelte Gebiet ebenso stark urticariell reagierte, wie die unbehandelte Haut in der Umgebung. Die etwa 60 - 70%ige Anhidrosis hatte also keinen hemmenden Einfluß auf die urticarielle Reaktion.

B) "Ereoril"

Die Versuche mit dem Anticholinergicum "Ereoril" waren uner-
gleichig, da diese Substanz auf der Haut zusammen mit dem Jodauf-
strich eine Art Film bildete, was zur Folge hatte, daß auf dem

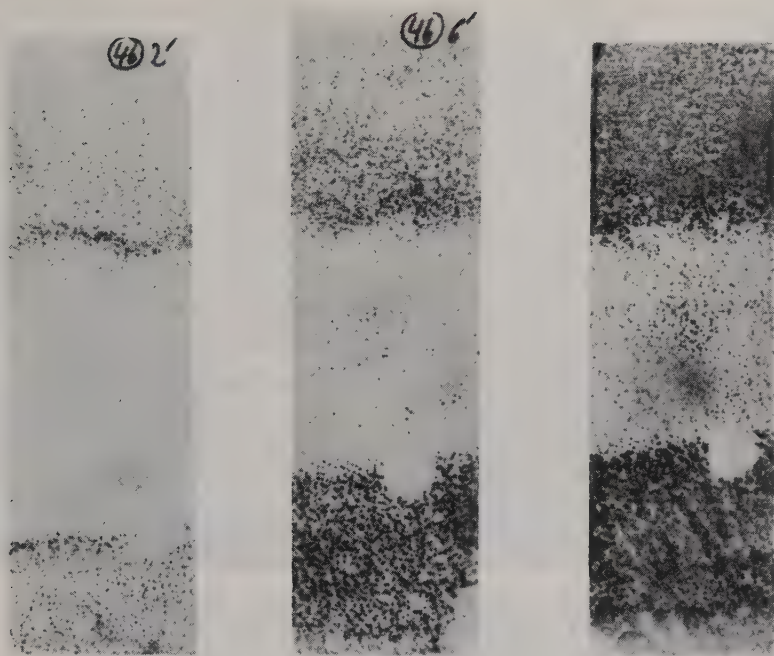


Abb.16: Schweißhemmung im Saunabad an einer mit Scopolamin-hydrobromid-Benzoyl-ester 0,1 % vorbehandelten Hautstelle am Unterarm, 2, 6 und 12 min nach Saunabeginn, Proband E.

als Schweißindikator dienenden Stärkepapier keine einzelnen Schweißpunkte zu erkennen waren, sondern nur große, hellbraune Flecken. Unter Vorbehalt dieser Tatsache konnte festgestellt werden, daß "Ercoril" bei experimenteller Auslösung der Schweißsekretion im Saunabad ein recht schwaches Anhidroticum darstellt.

2. Regionale Ausschaltung der Schweißdrüsensekretion durch Blutleere.

Während GRANT, PEARSON und COMEAU in ihren Abschnürungsversuchen, mit denen sie eine reflektorische Urticaria-Auslösung unter Beweis stellen wollten, ein heißes Beinbad benutzten, zogen wir in unserem ähnlichen Versuch die Sauna-Auslösung vor, da so der ganze Körper gleichmäßig der Hitze ausgesetzt war, der gedrosselte Arm eingeschlossen. Die Blutleere diente zwei Zwecken:

1. Aufschub der urticariellen Reaktion bis zu einem selbstgewählten Zeitpunkt.
2. Erzeugung einer Anhidrosis.

V e r s u c h s a n o r d n u n g: Der erhobene re Arm des Patienten wurde durch Ausstreichen blutleer gemacht und bei 160 mm Hg arteriell gedrosselt. Nach 12 min Saunabad bei 70° C, 25 . RF. Im Höhepunkt des urticariellen Schubs, nach 24 min, wurde das Saunabad abgebrochen und erst nach 12 min, nachdem die mit dem Papierstreifen-Test kontrollierte Schweißbildung längst aufgehört hatte, und nachdem die gesamte Hautoberfläche palpatorisch völlig trocken war, wurde die Stauung geöffnet.

E r g e b n i s: Der abgeschnürte re Arm war nach 24 min, im Höhepunkt des Urticaria-Schubs zunächst noch etwas feucht (direkte, lokale Schweißsekretion), doch völlig Urticaria-frei (Abb. 17a und b); im li Arm trat kurzzeitig eine leichte Tetanie auf. Nach 37 min war die gesamte Hautoberfläche bereits trocken. Nach 42 min (GRANT: 35 min), im Abklingen des allg. Urticaria-Ausbruchs, wurde die Stauung geöffnet. Unter starken Zerreißschmerzen und leichter Tetanie traten nun am re Arm auf trockener Hautoberfläche (49 min) kleinfleckige Rötungen auf (Abb. 18). Nach 51 min setzte am Oberarm, zunächst scharf abgegrenzt auf das Gebiet der Stau-Manschette, Quaddelbildung ein. Bei weiterhin völliger Trockenheit der Haut nach 57 min am gesamten re Arm Juckreiz, wenig



Abb.17a: Experimentelle Auslösung der chol.Urticaria an anhidrotischer Haut: Völlige Anhidrosis des re Arms durch Blutleere von 33 min. Während der Blutleere Sauna-Exposition (12 min lang). Generalisiertes cholinergisches Exanthem, von welchem der abgeschnürte Arm zunächst ausgespart bleibt. Linker Arm dagegen deutlich beteiligt.

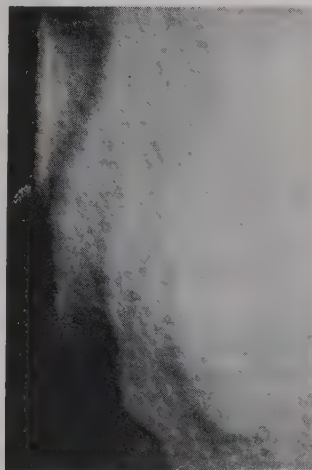
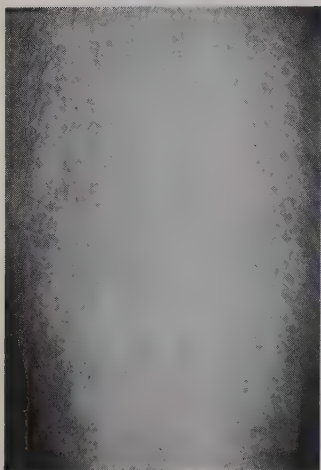


Abb.17b: Nahaufnahme nach 41 min langer Blutleere, 17 min nach Beendigung des Saunabads. Befund unverändert. Blutleerer Versuchesarm (linkes Bild) völlig erscheinungsfrei, ungestauter Kontrollarm (rechtes Bild) deutlich urticariell.

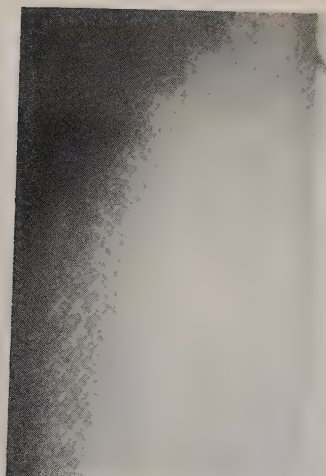


Abb.18: Rechter Versuchsarm 11 min nach
Stauungsöffnung.
Kleinfleckige, diffus verteilte Rötung
kündigen Urticaria-Schub an.



Abb.19: Urticarielles Exanthem auf anhidrotischer Haut.
25 min nach Öffnung der Blutleere am Versuchsarm und 43 min nach
Saunabad-Ende: während die Urticaria am Kontrollarm (rechts im
Bild) sich deutlich zurückgebildet hat, ist jetzt der Versuchsarm
(links im Bild) trotz kompletter Anhidrosis von einem deutlich er-
kennbaren, stark juckenden urticariellen Exanthem bedeckt.

später starke Quaddelbildung; nach 67 min war der ganze Arm mit frischen urticariellen Ödemen bedeckt, während der li arm und auch der ganze Körper nunmehr nahezu erscheinungsfrei geworden waren (Abb.19).

Am re Arm konnte also infolge der Brosselung die Urticaria mit einer Verzögerung von mehr als 40 min (allg.Schub nach 24 min) bei einwandfrei trockener Hautoberfläche ausgelöst werden!

Beobachtung von "Fernreaktionen"

Bei zwei früheren Tests mit Doryl (0,3 bzw. 0,5 ml 1:4000 re Arm, intracutan) waren bei unserem Patienten eigentümliche Herde fern der Injektionsstelle aufgetreten: Beim ersten Test nach ca. 10 min eine isolierte, erbsgroße Insel follikulärer, juckender Quaddeln am Unterarm 12 cm distal der Injektionsstelle, beim zweiten Test drei entsprechend große Herde am re Oberarm, im rechten oberen Brustquadranten sowie am li Oberarm.

Diese eigenartigen Erscheinungen, sie wurden als "Fernreaktionen" bezeichnet, konnten jedoch nicht erklärt und auch nicht reproduziert werden. Möglicherweise entstanden sie am Ort alter Injektionsstellen, die somit in bestimmter Weise präformierend gewirkt hatten.

Bei unseren unten beschriebenen Tests mit Pilocarpin traten an bestimmten früheren Injektionsstellen, die nunmehr nachträglich genau festgestellt werden konnten, erneut Fernreaktionen auf. Diese konnten unter gleichen Bedingungen in der Folgezeit mehrmals ausgelöst werden.

Methodik:

Die Versuchsbedingungen sind in der Tabelle II Seite 36 schematisch zusammengefaßt. Es handelte sich stets um intracutane Injektionen, bei Pilocarpin und Succinylcholin jeweils 0,3 ml, bei Nikotin 0,2 ml in den angegebenen Konzentrationen. Die vorausgegangenen "präparierenden" Injektionen, die in mehreren Versuchen die gleichen waren, sind in der Tabelle eingerahmt.

Resultate:

1. Versuch: Zum ersten Mal traten unerwartete Fernreaktionen während eines Pilocarpin-Versuchs 5 Tage nach intracutanen Nikotin-

Versuch	VP	Präparation		Intervall	Auslösung		Reaktion
		Substanz	Ort		Pilocarpin	Ort	
1)	O.K.	Nikotin:					Allgemeinerscheinungen, Fernreaktionen +++ an den 4 Nikotin-Stellen und an einer Succinyl- cholin-Stelle.
		1:50 000	li U-Arm	5 Tage			
		1:100 000	" " "				
		1:200 000	" " "				
	O.K.	1:50 000	re Brust	3 Tage	1: 100	li U-Arm	
		Succinyl- cholin:			1: 100	re U-Arm	
		1:50 000	li U-Arm				
		1:100 000	" " "				
	O.K.	1:200 000	" " "	6/4 Tage	1: 100	li U-Arm	3 Fernreaktionen ++
		siehe Versuch 1)			1: 100	re U-Arm	
	O.K.	siehe Versuch 1)		7/5 Tage	1: 100	li U-Schenkel	3 Fernreaktionen ++
					1: 100	re " "	
	O.K.	siehe Versuch 1)		24/22 Tage			Nur 3 Fernreaktionen ++ an den drei 24-Tage alten Nikotinstellen li U-Arm. 2 Tage alte Nikotinstellen reaktionslos!
		Nikotin:					
		1:100 000	li O-Arm		1: 100	re O-Arm	
		1: 100 000	" " "		1: 100	li U-Arm	
	A.H.	1:100 000	li O-Arm	2 Tage	1: 100	re O-Arm	Keine Fernreaktionen bei Kontrollperson.
		1:100 000	" " "		1: 100	li U-Arm	

Injektionen auf. Nach der ersten Pilocarpin-Injektion (li Unterarm) kam es lediglich zu der bekannten lymphogenen, streifenförmigen Schweiß- und Urticaria-Reaktion. Nach der zweiten Pilocarpin-Injektion re Unterarm, 10 min später, gab es außerdem erstmals Allgemeinerscheinungen: Achselschweiß, Speichelfluß, Gesichtsröte, Juckreiz und allg. Wärmegefühl. Nach 12-13 min starkes, lokalisierbares Jucken am li Unterarm, nach 15 min drei deutliche, isolierte Fernreaktionen am li Unterarm, etwa pfennig-große Gruppen von kleinen, konfluierenden Quaddeln. Diese Reaktionen lagen genau an den 5 Tage alten Nikotin-Injektionsstellen. An der obersten der 3 Fernreaktionen konnte eine schwache Schweißsekretion nachgewiesen werden. Nach einer weiteren Minute waren 2 neue Fernreaktionen ähnlichen Ausmaßes zu erkennen und zwar im re oberen Brustquadranten auf der 3 Tage alten Nikotinstelle, und am re Unterarm, wahrscheinlich an einer der 3 Tage alten Succinylcholin-Injektionsstellen; diese beiden Fernreaktionen juckten ebenfalls. Nach 23 min hatten sich um die beiden Pilocarpin-Injektionen große, rote Höfe mit breiten, zentripetalen Ausläufern ausgebildet. Die Allgemeinerscheinungen, besonders Wärmegefühl und Juckreiz, verstärkten sich noch und deuteten somit auf den Beginn eines generalisierten Urticaria-Schubs hin. Dieser kündigte sich dann mit über den ganzen Körper verteilten, kleinleckigen Erythemen an und hatte seinen Höhepunkt mit allg. Quaddel-Reaktion nach etwa 30 min (Abb.20).

2. Versuch: Am nächsten Tag wurde der Versuch unter den gleichen Bedingungen wiederholt. Er bestätigte die Ergebnisse des Vortags, nur waren alle Reaktionen abgeschwächt. Die 5 Fernreaktionen traten wieder genau an den gleichen Stellen auf; follikuläre Quaddeln gab es aber nur an den 3 Injektionsstellen am li Unterarm; an den übrigen 2 Injektionsstellen (re oberer Brustquadrant und re Unterarm) waren nur etwa pfenniggroße Erytheme zu sehen. Um die Pilocarpin-Injektionsstellen bildeten sich zwar wieder große, intensive Erytheme aus, mit breiten, bis zu 15 cm langen zentripetalen, lymphogenen Streifen, Wärmegefühl und Speichelfluß waren wieder beträchtlich, doch blieb ein allg. urticaria-Anfall aus!

3. Versuch: Einen Tag später gelang es wiederum, die 3 Fernreaktionen am li Unterarm auszulösen, und zwar dieses Mal mit



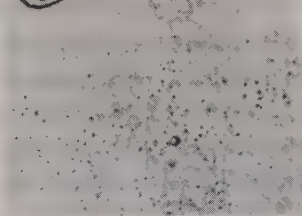
Abb.20: Auftreten von Fernreaktionen bei Patient O.K. nach 2 intracutanen Pilocarpin-Injektionen (je 0,3 ml 1: 100) am li und re Unterarm.

Die Fernreaktionsstellen (Pfeile!) befinden sich am Ort von 5 bzw. 3 Tage alten Nikotin- und Succinylcholin-Injektionsstellen. Die beiden auslösenden Pilocarpin-Injektionsstellen an den nach außen gekehrten distalen Bezirken der Unterarme sind auf der Abbildung nicht sichtbar. (1. Fernreaktions-Versuch)



Abb.21: Dreifache Fernreaktion (Pfeile!) am li Unterarm, 12 min nach Injektion von Pilocarpin (0,3 ml 1: 100) am re Oberarm. Die Fernreaktion spielt sich am Ort von 24 Tage zurückliegenden Nikotin-Injektionsstellen ab. (4.Fernreaktions-Versuch)

(6) 25



(6) 28



Abb.22: Nachweis von Schweißsekret über 3 Fernreaktionen am Unterarm nach Pilocarpin-Injektionen am re und li Unterschenkel (3.Fernreaktions-Versuch).

oben: Schweißsekretion am Ort der Pilocarpin-Injektion re Unterschenkel. Mäßig starke Reaktion.

rechts: Geringe, aber deutliche Schweißsekretion am Ort der Fernreaktionen (chemisch regenrierte Schweißpunkte auf beiden Abbildungen)

2022



intracutanen Pilocarpin-Injektionen an beiden Unterschenkeln! Wiederum kam es zu deutlichen Quaddel-Grüppchen. Es gelang, im Bereich von diesen 3 Fernreaktionen eine so starke Schweißsekretion nachzuweisen (Abb.22). 40 min nach den Pilocarpin-Injektionen kam es dann zu einem allg.Urticaria-schub.

4. Versuch: Diesmal erfolgte die Fernreaktions-Auslösung mit Pilocarpin 24 Tage nach den schon erwähnten Nikotin-Injektionen und 2 Tage nach neuen, speziell für diesen Auslösungsversuch vorgesehenen Nikotin-Injektionen. Schon mit der ersten Pilocarpin-Injektion am re Oberarm konnte an den 3 nun schon 24 Tage alten Nikotin-Injektionsstellen am li Unterarm eine Fernreaktion provoziert werden, wie sie in Form dreier Gruppen follikulärer Quaddeln bis jetzt bei jedem Pilocarpin-Versuch aufgetreten war (Abb.21). Die beiden neuen, 2 Tage alten Nikotinstellen am li Oberarm zeigten jedoch keinerlei Reaktion, auch nicht nach einer zweiten (intracutanen) Pilocarpin-Injektion am li Unterarm, 42 min nach der ersten.

Diese zweite Pilocarpin-Injektion löste eine ganz besonders intensive lymphogene Streifenbildung aus, fast bis zur Achselhöhle reichend, mit der beachtlichen Länge von 35 cm! Es ist deshalb besonders bemerkenswert, daß die beiden neuen Nikotinstellen am li Oberarm, die nur wenige Zentimeter von diesen lymphogenen Streifen entfernt lagen, erscheinungsfrei blieben.

Kontrolltest: Der letzte Fernreaktions-Versuch mit 2 Tage alten Nikotinstellen wurde in gleicher Versuchsanordnung zur Kontrolle im Selbstversuch durchgeführt, um mögliche, unbekannte Eigenschaften des Nikotins hinsichtlich der "Präparation" zur Fernreaktion auch am Gesunden zu untersuchen. Pilocarpin- und Nikotin-Injektionsstellen blieben aber völlig unauffällig.

5. Versuch: Bei 2 anderen Kontrolltests wurde Pilocarpin jeweils am Unterarm 8 cm distal von einer 1 Tag alten Nikotinstelle injiziert. Beide Male schwitzte neben der Pilocarpinstelle auch die Nikotinstelle isoliert mit. Hier war jedoch ein lymphogener, zentripetaler Pilocarpin-Transport wahrscheinlich, zumal sich beim zweiten Test nachträglich ein schwitzender Brückenstreifen zwischen Pilocarpin- und Nikotinstelle ausbildete. Es dürfte sich also kaum um eine echte Analogie zu den bei der chol.Urticaria beobachteten Fernreaktionen gehandelt haben.

Experimentelle Untersuchungen über das Prausnitz-Küstner-Phänomen
bei der cholinergischen Urticaria.

Allgemeines zur Methodik:

Das Serum unseres Patienten wurde nach der Methode von Prausnitz-Küstner (PK) in mehreren Versuchen unter modifizierten Bedingungen auf seinen zur chol.Urticaria präparierenden Effekt geprüft, und zwar an insgesamt 6 gesunden Versuchspersonen (5 Kollegen und Selbstversuch). Im Allgemeinen wurden für jedes Experiment jeweils 2 Versuchspersonen gleichzeitig herangezogen, in wenigen Fällen 3, und einmalig beim ersten Prausnitz-Küstner-Versuch 4.

Die Vergleichbarkeit der Reaktionen strebten wir mit möglichst standardisierten Versuchsbedingungen an. Die intracutan injizierte Serummenge betrug jeweils gleichbleibend 0,3 ml. Die Auslösung erfolgte immer 24 Stunden nach der präparierenden Injektion. Als Injektionsort wählten wir der Übersichtlichkeit halber den Rücken, nur in wenigen Versuchen die Oberarme.

Die PK-Versuche (insgesamt 16) erstreckten sich zeitlich über mehr als 7 Monate. Dem Patienten wurde jedoch nicht jedesmal neu Blut abgenommen, sondern insgesamt nur dreimal. Die Seren wurden dann, auf eine Anzahl Gefäße verteilt, in der Kühltruhe eingefroren und aufbewahrt. Es wurden immer 2 Seren hergestellt und zwar von Blut, das im erscheinungsfreien Intervall (Serum I), und von Blut, das im Höhepunkt eines Urticaria-Schubs (Serum II) entnommen worden war.

Das erste eingefrorene Serum I bzw. II benutzten wir für 4 Prausnitz-Küstner-Versuche. Beim 4. Versuch war das Serum inzwischen 33 Tage lang eingefroren. Alle weiteren PK-Versuche wurden mit dem Serum I bzw. II aus der 3. Blutentnahme bestritten. Beim letzten PK-Versuch war dies 183 Tage in der Kühltruhe eingefroren!

Normalerweise erfolgte die PK-Auslösung 24 Stunden nach den Serum-Injektionen - im Saunabad bei einer Temperatur von 60-80°C. Nur in einem Versuch betrug das Zeitintervall zwischen Präparation und Auslösung 10 Tage. Die Dauer des Saunabads war verschieden, in Abhängigkeit von der Konstitution und Sauna-Verträglichkeit der einzelnen Probanden und vor allem vom Erscheinen der PK-Reaktion. Stets wurde das Saunabad bis zum generalisierten

Schweißausbruch fortgesetzt. Bei Bedarf wurden Ruhepausen von mehreren Minuten und kalte Duschen eingelegt. Methodische Einzelheiten werden unmittelbar vor den entsprechenden Versuchen selbst beschrieben ("Versuchsanordnung").

Resultate:

1.) Allgemeines

a) Intensität der Prausnitz-Küstner-Reaktion:

Die Intensität der urticariellen PK-Reaktion wechselte bei unseren verschiedenen Versuchen erheblich. Dies ist vor allem mit der Tatsache zu erklären, daß zwar die Grundversuchsbedingungen (injizierte Serummenge, Zeitintervall Präparation - Auslösung) immer gleich blieben, praktisch jedoch jeder Versuch in seiner Anordnung etwas anders aufgebaut war. Von diesen Reaktionsunterschieden in den einzelnen Versuchen abgesehen können wir feststellen, daß die Prausnitz-Küstner-Reaktion mit Ausnahme eines Tests trotz aller experimentellen Modifikationen immer eindeutig positiv ausgefallen sind! Ein wesentlicher Unterschied zwischen Serum I und Serum II konnte nicht beobachtet werden; die Auslösung eines Urticaria-Schubs hatte also keinen wesentlichen Einfluß auf die Serum-Aktivität.

b) Individuelle Reaktionsunterschiede auf das Patienten-Serum:

Die individuellen Reaktionsunterschiede der Kontrollpersonen waren beträchtlich; am stärksten reagierten die Kontrollpersonen A und B, bei denen im Höhepunkt der PK-Reaktion an den Serum-Injektionsstellen große, meist kreisrunde, homogene Ödeme von ca. 1 - 1,5 cm ϕ ausgebildet waren, scharf begrenzt und umgeben von einem intensiven Reflexerythem von 4 - 5 cm ϕ . Relativ schwach waren die Reaktionen dagegen bei den Kontrollpersonen C und D, bei denen an den Serum-Injektionsstellen in einem recht hellen Erythem nur einzelne, follikuläre Quaddeln erschienen. Eine mittlere Position zwischen diesen beiden Gruppen nahm der Selbstversuch ein (E). Beim Verfasser konfluieren die PK-Quaddeln in manchen Versuchen zu unregelmäßig umgrenzten Ödemen mit deutlichem Erythem, das aber kaum größer als 3 cm ϕ wurde. Sehr schwach reagierte Proband F mit gerade erkennbaren, hellen Erythemen ohne eindeutige Quaddeln und mit minimalen Juckreiz, während die übrigen

Kontrollpersonen immer mehr oder weniger starken Juckreiz registrierten.

c) Der Einfluß des Einfrierens auf die Serumaktivität:

Das Einfrieren des Serums selbst hatte keine nachweisbare Aktivitätsminderung zur Folge. Auch nach einer Aufbewahrungszeit von 33 bzw. 115 Tagen zeigten zwei Serum-Portionen noch keine eindeutige Wirkungseinbuße. Bei Überschreitung dieser Aufbewahrungszeit (bei den letzten Versuchen bis 183 Tage) wurde dann aber ein deutliches Nachlassen der Serum-Aktivität festgestellt (z.B. im vorletzten Versuch mit Verlängerung des Präparations-Intervalls auf 10 Tage).

d) Topographische Reaktionsunterschiede:

Die Intensität der PK-Reaktion war je nach der Lokalisation der Präparationsstellen verschieden, in der Regel am Oberarm deutlich schwächer als am Rücken.

e) Das Wiederaufflammen alter Prausnitz-Küstner-Reaktionen.

(Wiederholte Auslösung):

Im Verlauf des ersten Tests unter Lokalanästhesie beobachteten wir bei Proband E beim Auslösen der PK-Reaktion ein Wiederaufflammen 12 bzw. 17 Tage zurückliegender Serum-Injektionsstellen aus alten PK-Tests und zwar mit Juckreiz.

Ähnliche Nachreaktionen früherer, bis zu 2 Wochen zurückliegender Prausnitz-Küstner-Versuche traten auch während unseres PK-Tests nach Vorbehandlung mit Histamin-Liberator und innerhalb eines UV-Erythems auf (Abb.27c).

2.) Grundversuch mit frischen Seren.

V e r s u c h s a n o r d n u n g: Nur in den ersten PK-Tests, welche klären sollten, ob mit dem Serum unseres Patienten eine passive Antikörper-Übertragung überhaupt möglich und reproduzierbar ist, wurde anders verfahren, als anfangs angegeben.

Wir verwandten in diesem Fall frisches Serum, das noch am Tage der(ersten) Blutentnahme den 4 Probanden injiziert wurde, und zwar ausnahmsweise 3 Proben (I vor, II während und III nach dem Urticaria-Höhepunkt entnommen). Nur in diesem ersten PK-Versuch wurden 2 Kontrollseren von gesunden Personen zum Vergleich mit

injiziert. Später wurde auf die Injektion von Kontrollseren verzichtet, weil mit falsch positiven Reaktionen nicht zu rechnen war und andererseits die Gefahr einer Virus-Hepatitis-Übertragung zu groß geworden wäre.¹⁾

E r g e b n i s: Der Prausnitz-Küstner-Test fiel bei allen Versuchspersonen und an allen Injektionsstellen von Patientenserum - mit etwas unterschiedlicher Intensität - eindeutig positiv aus. Das auslösende Saunabad wurde nach 12 min abgebrochen, als bei allen Probanden ein starker, allgemeiner Schweißausbruch einsetzte. Nach 14 - 18 min traten an allen Injektionsstellen von Patientenserum Juckreiz und schwache Erytheme auf. In der 20. bis 25. Minute erschienen im Zentrum der Erytheme unter nunmehr starkem Juckreiz die ersten Quaddeln. Diese konfluieren in den folgenden Minuten, und die Reaktion erreichte nach etwa 30 min ihren Höhepunkt.

Der Proband A reagierte jeweils zuerst, 2-3 min vor den übrigen 3 Probanden, und seine Reaktion in Form homogener, beetartiger Ödeme mit intensivem, 4-5 cm breitem Reflexerythem war am stärksten (Abb.23a).

Bei den 3 übrigen Probanden war die PK-Reaktion ebenso eindeutig positiv, aber im Vergleich zu A gleichmäßig abgeschwächt und etwas verzögert. Die Erytheme erschienen blasser, die Reaktionsquaddeln größtenteils follikulär, nur vereinzelt konfluierend (Abb.23b und c). Die Injektionsstellen der beiden Kontrollseren blieben bei allen Versuchspersonen während des gesamten Versuchsablaufs erscheinungsfrei. Somit war der PK-Test einwandfrei reproduzierbar und damit die wichtigste Voraussetzung für weitere Experimente gegeben.

1) Als diese Versuche unternommen wurden, war uns die Gefahr einer Virus-Übertragung durch intracutane Serum-Tests noch nicht in vollem Umfang bekannt gewesen. Mit einer sorgfältigen Befragung der Serum-Spender und vorheriger Bestimmung der Serum-Fermente glaubten wir einem solchen Ereignis genügend vorgebeugt zu haben. Im Rahmen eines anderen Versuchsprogramms erkrankten dann aber 2 Versuchspersonen 2 Monate nach einem Prausnitz-Küstner-Versuch an einer Virus-Hepatitis und die nachträgliche Überprüfung des einen Serum-Spenders ergab in der Anamnese nunmehr doch zumindest den Verdacht auf eine vor Jahren überstandene Hepatitis sine iktero. Unter Berücksichtigung der diesbezüglichen Warnung von GALNAN (1964) wurden sofort alle weiteren PK-Tests eingestellt.

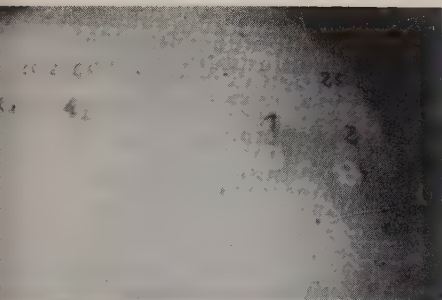
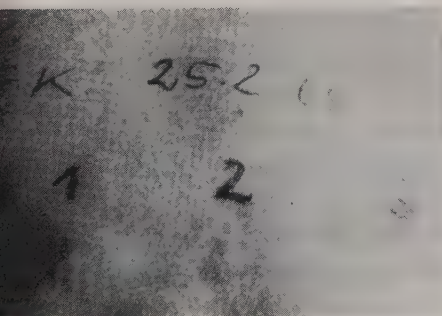


Abb. 23: Antikörper-Nachweis im Patienten-Serum.

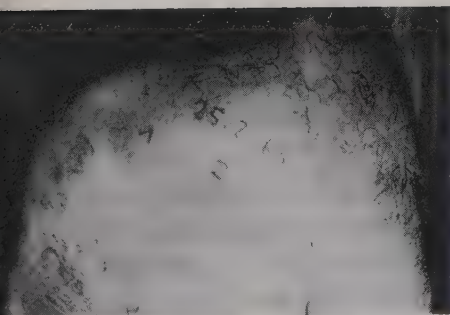
Prausnitz-Küstner-Versuch. Auslösung im Saunabad. 1, 2 und 3 - verschiedene Patienten-Seren.

K₁ und K₂ - Kontroll-Seren.

a) Versuchs-Person A: starke Quaddel-Reaktion an den Injektionsstellen des Patienten-Serums.



b) Versuchsperson D: typische "follikuläre" Quaddeln an den Injektionsstellen des Patienten-Serums (im Foto nur schwer zu erkennen).



c) Versuchsperson C: Ebenfalls "follikuläre" Quaddeln an den Injektionsstellen des Patienten-Serums.

3.) Grundversuch mit eingefrorenen Seren.

V e r s u c h s a n o r d n u n g: Nach diesem ersten PK-Versuch mit 4 Versuchspersonen, bei dem die Serum-Injektionen nebeneinander auf dem Rücken gesetzt wurden, testeten wir die Antikörper-Aktivität des zweiten, nun schon eingefrorenen Serums 20 Tage später bei 2 Probanden. Die Versuchsanordnung wurde etwas geändert, indem die beiden Seren I und II bei den Probanden A und B am re Oberarm injiziert wurden.

E r g e b n i s: Das 7 Tage lang eingefrorene Patientenserum führte bei beiden Probanden zu einer etwas abgeschwächten und zeitlich verzögerten aber eindeutig positiven Prausnitz-Küstner-Reaktion nach dem Saunabad. Allerdings wurden die Tests nicht am Rücken sondern am Oberarm durchgeführt. Nach Abschluß der Wärme-einwirkung gab zunächst nur die eine von beiden Versuchspersonen "Juckreiz" an; objektiv war lediglich ein leichtes Erythem an den Teststellen zu sehen. Erst nach 60 min trat eine typische urticarielle Reaktion mit pseudofollikulären Quaddeln, Juckreiz und Reflexerythem bei beiden Versuchspersonen auf. Die vor und nach Auslösung eines Urticaria-Anfalles entnommenen Serumproben unterschieden sich nicht. Somit konnte bei den weiteren Versuchen mit einer Patienten-Serum-"Konserve" gearbeitet werden. Nur schien es ratsam, die Tests nach Möglichkeit am Rücken vorzunehmen.

4.) Prausnitz-Küstner unter lokaler Wirkung von Atropin.

V e r s u c h s a n o r d n u n g: Bei den Probanden A und E wurde auf der li Schulter nebeneinander je zweimal Serum I und auf der re Schulter entsprechend je zweimal Serum II injiziert; nach 24 Stunden - direkt vor dem Saunabad - erfolgte in je eine Serumstelle I und II eine i.c. Injektion von je 0,3 ml Atropinsulfat 1:20.000. Im Saunabad konnten somit die Atropin-vorbehandelten und die nichtvorbehandelten Serumstellen nebeneinander beobachtet werden.

E r g e b n i s: Während der ersten 30 - 35 min nach Saunabeginn war die Ablesung der Atropin-vorbehandelten Serum-Injektionsstellen dadurch behindert, daß die Injektions-Quaddeln des Atropins noch nicht völlig verschwunden waren (Abb.24). Nach diesem Zeit-

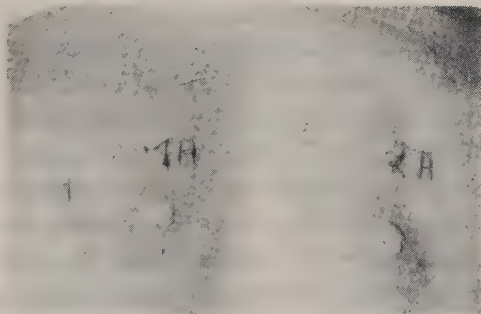


Abb.24: Prausnitz-Küstner-Versuch unter lokaler Wirkung von Atropin, Proband A.

Direkt vor dem Saunabad Injektion von Atropinsulfat (0,3 ml 1:20 000 i.c.) in die Serumstellen 1 und 2. 25 min nach Beginn des Saunabads "normale" PK-Reaktion an den Serum-Injektionsstellen 1A und 2A. Hemmung der Prausnitz-Küstner-Reaktionen an den Atropin-vorbehandelten Stellen 1 und 2. Die Atropin-Injektionsquaddeln sind auf der Abbildung allerdings noch nicht völlig verstrichen.

abschnitt waren die Atropin-Injektionsquaddeln aber verstrichen und ein Vergleich der vorbehandelten und unvorbehandelten Serum-Injektionsstellen einwandfrei möglich. Dauer des Saunabads ca. 40 min. Die Atropin-vorbehandelten Teststellen 1 und 2 blieben - abgesehen von einem leichten Atropin-bedingten Erythem - reaktionslos. An den unvorbehandelten Teststellen 1 A und 2 A entwickelte sich dagegen eine starke urticarielle Reaktion; schon während des Saunabads, nach etwa 20 min, gaben beide Probanden starken Juckreiz an. Anschließend entwickelten sich runde, pralle Quaddeln mit breitem, tiefrotem Reflexerythem, welche bei dem Probanden A nach 30 - 40 min, beim Probanden E nach 40 - 50 min ihren Höhepunkt erreichten, und welche im ersten Fall konfluiereten, im zweiten Fall dagegen "follikulären" Charakter behielten. Somit war es durch die Atropin-Behandlung offensichtlich zu einer Hemmung der Prausnitz-Küstner-Reaktion gekommen.

5.) Prausnitz-Küstner unter Lokalanästhesie.

V e r s u c h s a n o r d n u n g: Mit den folgenden PK-Versuchen sollte überprüft werden, ob tatsächlich eine an erregten Nervenendigungen ausgeschüttete Substanz das Antigen darstellt.

a) Bei den Probanden F und E wurden je einmal die Serien I und II zwischen den Schulterblättern injiziert. 24 Stunden später - direkt vor dem Saunabad - Injektion von 0,3 ml Hostacain (ohne Adrenalin!) intracutan in die Serum-Depots II. Auch die Hostacain-Injektionsquaddel war leider erst nach 30 min verschwunden, sodaß der Test vorher nicht richtig abgelesen werden konnte.

b) Aus diesem Grund Wiederholung des Versuchs, aber mit subcutanen Hostacain-Injektionen unter die betreffenden Serum-Injektionsstellen, wodurch nur leichte, diffuse Erytheme, aber keine störenden Schwellungen hervorgerufen wurden.

E r g e b n i s: Das längere Persistieren der Hostacain-Injektionsquaddel im Versuch a) über den Serum-Injektionsstellen während der ersten 30 min nach Beginn des Saunabads wirkte sich sehr viel störender aus als bei dem entsprechenden Atropinversuch, da das Anästhetikum nur wenig mehr als 30 min lang wirksam blieb. Auf die Anwendung

eines Adrenalin-Zusatzes mußte verzichtet werden, um die Reaktivität der Hautgefäße nicht zu verändern und auf diesem Wege eine ungewollte Urticaria-Hemmung zu erhalten. (Vergl. ILLIG, (1953): "Weder chemische noch physikalische Reize bringen auf der Adrenalin-anämischen Haut noch ein urticarielles Ödem zustande".)

Im vorhergehenden Versuch mit Atropin lagen die Verhältnisse insofern günstiger, als Atropin, i.e. injiziert, bis zu 70 min wirksam bleibt, wie wir schon in früheren Experimenten festgestellt hatten.

a) Intracutane Lokalanästhesie:

Die nicht vorbehandelten Kontroll-Injektionsstellen reagierten nach 26 min Saunabad bei dem Probanden E stark positiv - unregelmäßig begrenztes, stark juckendes Ödem mit tiefrotem Reflexerythem - bei dem Probanden F nur schwach positiv - eine stecknadelkopfgroße Quaddel mit hellrotem Reflexerythem - was aber seiner normalen Reaktionsweise entsprach.

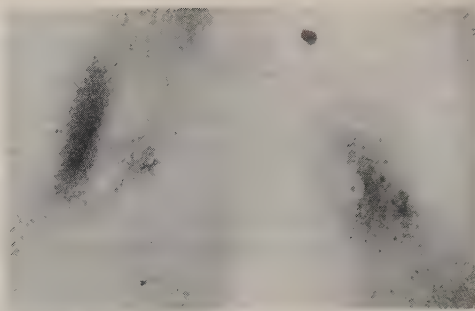
An den mit Hostacain vorbehandelten Serum-Injektionsstellen war bei Beginn der Sauna noch eine leichte Schwellung und Rötung vorhanden. Im Gegensatz zu der unvorbehandelten Serum-Injektionsstelle erschien bei Proband E eine positive PK-Reaktion sehr verspätet, und zwar erst nach insgesamt 55 min (40 min Saunabad). Zu diesem Zeitpunkt war die Kontroll-Reaktion ohne Lokalanästhetikum schon stark in Rückbildung begriffen (Abb.25). Bei Proband F war der Reaktionsausfall für eine eindeutige Bewertung zu schwach.

Während der ersten 6 min Saunabad war die Schweißsekretion als sichtbares Zeichen der unterbrochenen sympathischen Nervenleitung über den vorbehandelten Injektionsstellen deutlich abgeschwächt (Abb.26a und b).

b) Subcutane Lokalanästhesie, 1.Versuch:

Der erste Versuch, bei dem das Hostacain subcutan in 2 von 4 Serum-Depots injiziert wurde, verlief wenig befriedigend. Zwar entstand nun durch das Hostacain nur noch eine diffuse Rötung - die Beurteilbarkeit der Injektionsareale war also besser - doch wurde die Lokalanästhesie noch schneller unwirksam als im vorhergehenden Versuch, wahrscheinlich durch einen beschleunigten Abtransport des Anästhetikums über die Blutgefäße und Lymphbahnen.

Im übrigen fielen alle PK-Reaktionen bei beiden Probanden stark positiv aus, an den unbehandelten Serum-Injektionsstellen maximal



2

1

Abb.25: Prausnitz-Küstner-Versuch unter Lokalanästhesie, Proband E.

Erst 40 min nach Saunabeginn entstand an dem anästhesierten Serum-Depot 2 (Histacain o.V., intracutan) langsam ein PK-Phänomen, während dieses an Serum-Injektionsstelle 1 schon ab 26 min Saunabad voll ausgebildet, nach 40 min aber bereits in Rückbildung begriffen war.

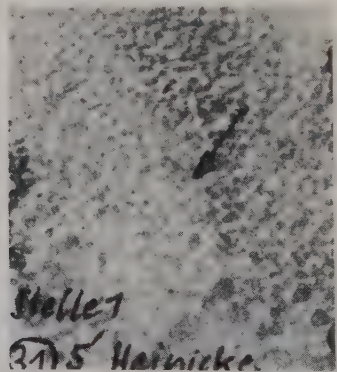
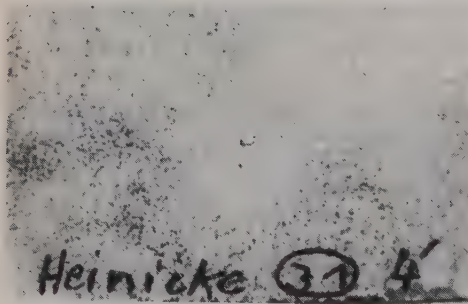


Abb.26: Gleicher Versuch, Proband E.

- a) linkes Bild: 4 min nach Saunabeginn umschriebene Hemmung der Schweißsekretion an der anästhesierten Serum-Injektionsstelle 2.
- b) rechtes Bild: 5 min nach Saunabeginn normale Schweißsekretion an Serum-Depot 1.

35 - 40 min nach Saunabeginn, an den anästhesierten Serum-Injektionsstellen etwa 5 - 10 min später. (1)

e) Subcutane Lokalanästhesie 2.Versuch:

Keine besseren Resultate ergab ein 2.Versuch, zumal jetzt auch die unbeeinflussten Prausnitz-Küstner-Reaktionen bei beiden Probanden unerwarteterweise recht schwach und erst beinahe 1 Stunde nach Saunabeginn ausgebildet waren.

Es konnte also lediglich festgestellt werden, daß die PK-Reaktion nach intrautaner Lokalanästhesie sehr stark verzögert auftrat und damit vermutlich vorübergehend gehemmt wurde.

6.) Die Prausnitz-Küstner-Reaktion nach Vorbehandlung der Haut mit einer starken Erythem-Dosis UV-Licht und mit Compound 48/80.

Nachdem sich in den bisherigen Versuchen herausgestellt hatte, daß die passive Antikörper-Übertragung an allen Probanden gut reproduzierbare Reaktionen ergibt, wurde die Haut nun bei 2 Probanden durch vorausgehende UV-Bestrahlung, bzw. Injektion eines Histamin-Liberators "histaminfrei" gemacht. Damit sollte die Beteiligung von Histamin an der cholinergischen Prausnitz-Küstner-Reaktion geprüft werden.

V e r s u c h s a n o r d n u n g: 2 Tage vor der Präparation mit Serum wurde bei beiden Probanden (B und E) auf dem Rücken untereinander 2 UV Erytheme gesetzt:

a) ein Höhensonnen-Erythem (einmalig 1 min 25 cm²)

b) ein Erythem mit Kromayer-Kontaktlampe (1 sec. 4 cm ø)

2 Tage später wurde außerdem eine i.o.Injektion von 0,3 ml Histamin-Liberator Compound 48/80, 04 %ig neben die beiden kräftigen UV-Erytheme gesetzt (Abb.27). Nach Abklingen der Injektionsquaddeln, 2 Stunden später, erfolgten dann die Serum-Injektionen (Patienten-Serum II) in die beiden UV-Erytheme, in die Histamin-Liberator-Stelle und in eine nicht vorbehandelte Kontrollstelle. 24 Stunden später Sauna-Auslösung.

10 Tage nach den UV-Bestrahlungen, also 7 Tage nach der ersten Sauna-Auslösung, wurde bei Proband E ein zweites Mal Serum II in die beiden UV-Erytheme injiziert, um eine nochmalige PK-Auslösung an diesen Stellen zu versuchen.

Um die Wirkungsweise des Histamin-Liberators im PK-Versuch an Gesunden zu bestätigen, lag es außerdem nahe, diese Substanz auch am Patienten selbst zu testen. Wir injizierten daher bei diesem 0,2 ml Compound 48/80 i.e. am Rücken und lösten 24 Stunden später die Urticaria im Saunabad bei 70° C unter Beobachtung der Injektionsstelle aus.

E r g e b n i s s:

a) PK-Versuch mit Compound 48/80:

Die Reaktion auf die Injektion des Histamin-Liberators 48/80 war bei beiden Versuchspersonen unerwartet stark: Noch während der Injektion entstand ein intensives, schnell größer werdendes Erythem mit starkem Juckreiz; 10 min nach der Injektion schließlich Ausbildung einer kreisrunden, plastischen Histamin-Quaddel mit einem Durchmesser von fast 3 cm, umgeben von einem sehr großen roten Hof (bis zu 10 cm breit).

In der Sauna reagierten beide Versuchspersonen an den unvorbehandelten Kontrollstellen nach 40 min "normal", d.h. mit konfluierenden Quaddeln in einem 3 - 4 cm großen Erythem, angekündigt und begleitet von Juckreiz; das Patientenserum hatte also keine Aktivitätsminderung erfahren.

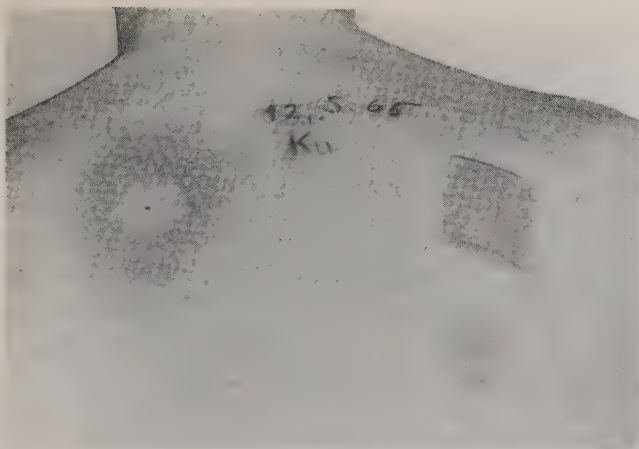
Das intracutane Serum-Depot im 48/80-Gebiet blieb dagegen während des ganzen Versuchs erscheinungsfrei. (Abb.27b und c).

b) PK-Versuche mit UV-Vorbehandlung:

Zwischen 40 und 60 min nach Saunabeginn wurden in beiden UV-Feldern urticarielle Reaktionen an den Serum-Injektionsstellen registriert, aber deutlich schwächer als an der Kontrollstelle; außerdem im Höhensonnen-Erythem schwächer als im Kromayer-Erythem. Dabei konnten innerhalb der UV-Erytheme keine urticariellen Reflexerytheme unterschieden werden (Abb.27b und c).

c) 2.PK-Versuch mit UV-Vorbehandlung:

10 Tage nach den UV-Bestrahlungen waren bei Proband E die UV-Felder überraschenderweise noch sehr gut pigmentiert. Sie wurden ein zweites Mal mit Serum präpariert, und die Sauna-Auslösung des PK bestätigte die Ergebnisse des ersten Versuchs: Eine schwache, erythematöse PK-Reaktion im Höhensonnen-Feld, eine stärkere Reaktion im Kromayer-Feld in Form einer hellen, plastischen Quaddel in einem tiefroten Erythem.

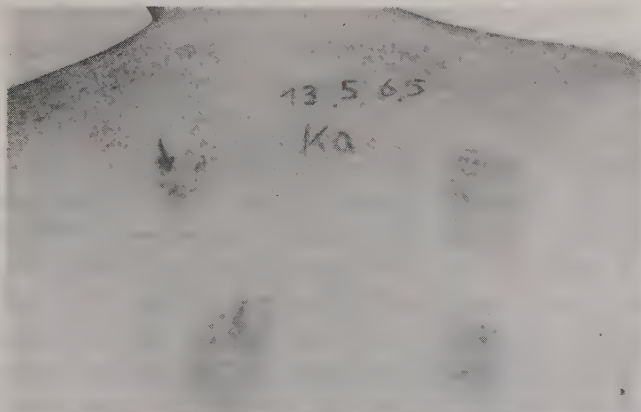


UV₁

UV₂

Abb.27a - c: Abschwächung der Prausnitz-Küstner-Reaktion nach Histamin-Erschöpfung der Haut (durch Compound 48/80 und UV-Bestrahlung), Proband B.

- a) An der Injektionsstelle von 48/80 bildet sich eine typische Histamin-Quaddel (durch hauteigenes Histamin) aus.
 UV₁ = Hörsenonnen-Feld (1 min 50 cm), 2 Tage alt
 UV₂ = Kromayer-Feld (1 sec Kontaktbestrahlung), 2 Tage alt.
 Nach Abklingen der Histamin-Quaddel Injektion von Patienten-serum in alle 3 Teststellen, dazu eine Injektion in unbehandelte Haut zur Kontrolle.



- b) 24 Stunden später Auslösung der PK-Reaktion im Saunabad. Während der PK an der Kontrollstelle (links unten) stark positiv ausfällt, bleibt er an der 48/80-Teststelle negativ (links oben), im Bereich des Hörsenonnen-Erythems (UV₁) stark und im Bereich des Kromayer-Erythems (UV₂) leicht abgeschwächt.

aPK



- e) Proband K, gleiche Versuchsanordnung und gleicher Reaktionsausfall.

Besonderheit: Im Saunabad flammten 4 alte Prausnitz-Küstner-Reaktionen (aPK li Schulterblatt) der letzten und vorletzten Woche wieder auf.

d) Kontrollversuch mit Compound 48/80 am Patienten:

Die körpereigene Histamin-Reaktion nach Injektion des Histamin-Liberators am Rücken entsprach beim Patienten etwa derjenigen bei den Probanden B und E.

Im Saunabad, 24 Stunden nach der 48/80-Injektion, auf dem Höhepunkt des allgemeinen Urticaria-Schubs, blieb ein 3 cm breites Hautareal um die Injektionsstelle quaddelfrei und schweißfrei! Die Grenze zur urticariell reagierenden benachbarten Haut war allerdings unscharf. Daneben gab es auch andere Stellen am Rücken, die nur mehr oder weniger geringfügige Urticaria-Effloreszenzen zeigten. Die Aussage, daß der Histamin-Liberator (d.h. eine beträchtliche, vorausgegangene Histamin-Ausschüttung) die Urticaria nach 24 Stunden lokal hemmte, ist daher nur mit Vorbehalt möglich. Die Hemmung der Prausnitz-Küstner-Reaktion im 48/80-Gebiet war dagegen bei 2 Versuchspersonen eindeutig.

7.) Auslösung der Prausnitz-Küstner-Reaktion mittels lokaler Erwärmung der Injektionsstellen.

Versuchsanordnung: Bei 2 Probanden (B und E) wurden am Rücken 4 Serum-Injektionen vorgenommen, von denen 2 nach 24 Stunden mittels einer von 40° C warmem Wasser durchflossenen Metallkapsel (von 4 cm Durchmesser) 20 min lang erwärmt wurden. Kontrolle der Reaktion durch anschließende allgemeine Erhitzung im Saunabad.

Ergebnis: Eine Auslösung der PK-Reaktion mit lokaler Erwärmung gelang nicht, obwohl bei einem Probanden (E) im anschließenden Saunabad alle Teststellen, also auch die vorher lokal erwärmten, positiv reagierten. Der Versuch bei Proband B konnte nicht verwertet werden, da hier die Reaktionen auch im Saunabad überraschenderweise und ohne faßbaren Grund negativ blieben. Es ist theoretisch möglich, daß die lokale Erwärmung der Haut auf 40°C nicht noch genug war, um eine Reaktion auszulösen. Jedoch kommt man bei solchen Versuchen leicht in einen Temperaturbereich mit unspezifisch urticaria-hemmendem Effekt hinein (vergl. ILWIG 1953).

8.) Lokale Auslösung des PK-Tests mit Doryl und Pilocarpin.

Versuchsanordnung: Um die PK-Reaktion lokal im Selbstversuch durch Doryl und Pilocarpin auszulösen, wurde das Patienten-Serum zweimal am re Oberarm und einmal am li Oberarm injiziert. 24 Stunden nach dieser Präparation Injektion von 0,3 ml Doryl 1:4000 subcutan (zur Vermeidung einer plastischen Injektionsquaddel) direkt in die eine Präparationsstelle und 0,3 ml Pilocarpin 1:100 ebenfalls s.c. in die andere Präparationsstelle am re Oberarm; 70 min später erfolgte im Saunabad zur Kontrolle die PK-Auslösung an der dritten Präparationsstelle am li Oberarm.

Bei einem ähnlichen derartigen Versuch waren die Probanden B, D und E beteiligt: Injektion zweier verschiedener Patienten-Seren jeweils am re Oberarm und am re Schulterblatt in einem Abstand von durchschnittlich 7 - 10 cm. Um möglicherweise eine PK-Fernauslösung zu provozieren, wurde das Doryl (0,3 ml 1:4000 i.c.) in diesem Fall aber nicht in, sondern jeweils zwischen die beiden Serum-Depots am Rücken und am re Oberarm injiziert. (Abstand Serum-Präparation - Doryl-Injektion etwa 4-5 cm).

Bei Proband B zusätzlich eine Pilocarpin-Injektion (0,3 ml 1:100 i.c.) am re Unterarm, ca. 25 cm distal der beiden Oberarm-Präparationen. 50 min später zur Kontrolle Saunabad von 85° C.

E r g e b n i s s:

a) Selbstversuch:

Die Injektion der beiden Parasympathomimetica Doryl und Pilocarpin in (bzw. unter) die Serum-Präparationen re Oberarm führte im Selbstversuch nach etwa 10 min zu Allgemeinerscheinungen (Gesichtsroté, Wärmegefühl, Speichelfluß) und nach 25 - 30 min zu urticariellen Reaktionen an beiden Injektionsstellen in Form von kleinen, juckenden Quaddeln mit schwachen Erythemen, wie sie normalerweise bei Probanden nicht beobachtet werden.

Im anschließenden Saunabad bildete sich an dem Kontroll-Serum-Depot li Oberarm ein PK-Phänomen von etwa gleicher Intensität aus.

Diese PK-Reaktionen waren zwar im Vergleich zu unseren ersten Versuchen mit eingefrorenen Seren recht schwach; es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die hier verwendeten Seren nunmehr beinahe 4 Monate lang eingefroren waren. Eine allgemeine Verminderung der

Serum-Aktivität war also möglich und wahrscheinlich.

b) Versuch mit 3 Kontrollpersonen:

Der Versuch einer Fernauslösung des PK mit Doryl schlug bei allen drei Versuchspersonen fehl, die Serum-Depots blieben unauffällig. Bei Proband B trat auch nach einer Pilocarpin-Injektion am Unterarm, 25 cm distal von 2 Serum-Depots, keine Fernauslösung auf. Im anschließenden Saunabad jedoch reagierten alle Serum-Injektionsstellen in charakteristischer Weise urticariell; am stärksten bei Proband B in Form Licker, konfluierender Quaddeln und dunkler Erytheme, weniger intensiv bei den Probanden D und E mit nur wenigen follikulären Quaddeln und schwächeren Erythemen. Die quantitativen Reaktionsunterschiede gegenüber früher beschriebenen PK-Tests beruhen sicher darauf, daß die Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten und mit verschiedenen, unterschiedlich lange eingefrorenen Patienten-Seren durchgeführt wurden.

9.) Auslösung des PK-Tests durch körperliche Anstrengung.

V e r s u c h s a n o r d n u n g: Selbstversuch, Injektion zweier Patienten-Seren an beiden Oberarmen. Nach 24 Stunden Fahrradfahrt über eine Strecke von ca. 10 km, meist bergan, mit möglichst großem Tempo. Dauer der Fahrt 30 min, Saunabad nach weiteren 30 min.

E r g e b n i s: Erster Juckreiz an den Präparationsstellen li Oberarm 15 min nach Beginn der Fahrt, nach 20 min unter starkem Schweißausbruch und Pulsbeschleunigung 140/min Zunahme des Juckreizes; es juckten jetzt alle 4 Präparationsstellen an beiden Oberarmen. Am Ende der Fahrt waren lediglich schwache Erytheme zu erkennen, der Juckreiz hielt jedoch noch an. Nach 40 min erschienen an je einer Präparationsstelle des li und re Oberarms eine kleine, follikuläre Quaddel; nach 50 min Abklingen der PK-Reaktionen.

Im anschließenden Saunabad flammten die PK-Reaktionen an den 4 Serum-Präparationsstellen nur noch ganz minimal wieder auf. Die urticariogene Aktivität des Serums hatte sich also im vorhergehenden Anstrengungsversuch weitgehend erschöpft.

Der Einfluß von Prednison auf die cholinergische Urticaria und auf das Prausnitz-Küstner-Phänomen.

Methodik:

Unser Patient nahm 6 Tage lang täglich 80 mg Cortison (Cortison) ein. Am 6. Tag abends wurde die chol. Urticaria experimentell im Saunabad bei 70° C, 11 ; RF ausgelöst.

Die Wirkung von Cortison auf die Prausnitz-Küstner-Reaktion wurde im Selbstversuch geprüft. Die Dosis betrug dabei 5 Tage lang täglich 80 mg Cortison (Decortin). Am 4. Tag erfolgte die Präparation mit Patientenserum I und II am Rücken; 24 Stunden später Auslösung der PK-Reaktion im Saunabad. Kontrolle an einer nicht mit Cortison vorbehandelten Versuchsperson (B).

Ergebnis:

Am Tag der Urticaria-Auslösung nach der 6-tägigen Cortison-Behandlung hatte unser Patient schon 3 Urticaria-Schübe erlitten. Trotzdem kam es kurz nach dem 12-minütigen Saunabad zu einem frischen urticariellen Exanthem, das auch im Vergleich zu früheren Saunabädern keine Abschwächung erkennen ließ; über den ganzen Stamm ausgebreitet follikuläre Quaddeln mit fleckigen Erythemen und starkem Juckreiz.

Cortison hatte also keinen therapeutischen Effekt auf die chol. Urticaria.

Im Selbstversuch zeigte die Prausnitz-Küstner-Reaktion nach Cortison-Behandlung ein ähnliches Ergebnis. Im Höhepunkt der Reaktion waren zwar die foll. Reaktionsquaddeln und die Reflexerytheme an den Serum-Injektionsstellen gegenüber sonstigen PK-Versuchen ein wenig abgeschwächt, jedoch fiel das Testergebnis nicht aus dem Rahmen der öfter beobachteten Reaktionsunterschiede. Kontrollperson B reagierte bei dieser Sauna-Auslösung mit einem normal positiven Phänomen (Abb. 28 und 29).

Einen negativen Effekt des Cortisons auf den Prausnitz-Küstner-Test hat ILLIG in einem Fall von Lichturticaria ebenfalls beschrieben (1964).

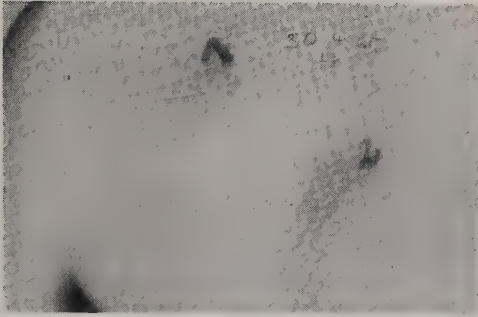


Abb.28: Prausnitz-Küstner-Versuch nach Vorbehandlung der Versuchsperson (E) mit insgesamt 400 mg Cortison (Decortin). Keine deutliche Abschwächung der PK-Reaktion im Vergleich zu früheren Versuchen.

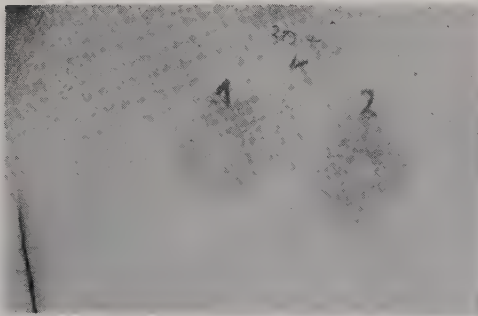


Abb.29: Gleicher Versuch, unvorbehandelte Kontrollperson B. Kontrollperson mit normal positivem PK-Phänomen.

4) Diskussion der Versuchsergebnisse

I) Zur pathogenetischen Bedeutung der Schweiss-Sekretion.

a) Provokation der Schweiss-Sekretion:

Mit Acetylcholin, Doryl und Pilocarpin gelang es regelmässig, die cholinergische Urticaria bei unserem Patienten an umschriebener Stelle auszulösen. Wurde die intracutane Pilocarpin-Injektion zu 0,3 ml verdoppelt, so kam es darüberhinaus meist schon zu einem allgemeinen Urticaria-Schub. Bei lokaler Auslösung waren die cholinergischen Quaddeln innerhalb des Reflexerythems lokalisiert und fehlten, wenn es bei niedriger Dosierung zwar noch zum Schwitzen, jedoch nicht mehr zum Reflexerythem kam. Damit finden die Versuchsergebnisse von GRANT u. Mitarb., HOPKINS, KETLEN u. HAZEL, LORINCZ u. PEARSON, MORGAN sowie PETERS u. SILVERMAN im grossen und ganzen eine Bestätigung, allerdings mit der bemerkenswerten Einschränkung, dass wir mit Physostigmin, Succinylcholin und Nikotin zwar eine (schwache) Schweiss-Sekretion, aber niemals eine urticarielle Reaktion auslösen konnten. Ebenso bewirkten, wie schon erwähnt, schwache Konzentrationen von Acetylcholin, Doryl oder Pilocarpin ebenfalls nur Schweiss-Sekretion ohne urticarielle Erscheinungen (1 : 400 000; 1 : 4 000 000).

Dieser Befund spricht zumindestens gegen eine urticariogene Wirkung des Schweißes selbst, insbesondere auf dem Boden einer echten Allergie -

denn es wäre sonst nicht zu verstehen, warum nur stärkere Dosen der Cholinderivate mit einer Urticaria verbunden sein sollten. Demgegenüber gelang es uns allerdings auf pharmakologischem Wege auf keine Weise, umgekehrt eine Urticaria ohne Schweissausbruch zu erzeugen. Selbst über den von den Injektionsstellen ausgehenden lymphogenen Urticaria-Streifen und über den sog. "Fernreaktionen" konnten wir im Jod-Stärketest eine leichte Schweiss-Sekretion nachweisen. Andererseits ist die Vorstellung einer allergischen Überempfindlichkeit gegen das an den Nervenendigungen frei werdende Acetylcholin von GRANT, PEARSON u. COMEAU mit unseren Beobachtungen ebenfalls schwer vereinbar, weil man in diesem Fall erwarten sollte, dass die wirksame Grenzdosis für die Urticaria-Auslösung im Experiment viel niedriger liegt als für die Anregung der physiologischen (thermoregulatorischen) Schweiss-Sekretion. Dies ist aber sicher nicht der Fall.

LORINCZ u. PEARSON lehnen das Acetylcholin aus anderen Gründen als Schlüsselsubstanz der cholinergischen Urticaria ab und halten demgegenüber einen noch unbekannten Mediator des Axonreflex-Schwitzens für den entscheidenden Faktor, und zwar ohne Beteiligung einer Antigen-Antikörperreaktion. Sie fanden in ihren Versuchen die urticarielle Reaktion unmittelbar mit dem vasodilatatorischen und sudomotorischen Axonreflex verknüpft. Hiergegen ist aber einzuwenden, dass die urticarielle Reaktion nach eigenen Erfahrungen bei lokaler Auslösung zwar tatsächlich lokalisatorisch mit dem Reflexerythem der Injektionsstelle weitgehend zusammenfällt, ohne jedoch plötzlich und gleichzeitig mit diesem aufzutreten; vielmehr hatten wir stets den Eindruck, dass sie sich allmählich von

der Injektions-Quaddel bzw. Injektionsstelle aus zentrifugalwärts ausbreitete, also nicht auf einem reflex sondern eher auf einem Diffusionsvorgang beruhte. Ausserdem blieb nach Nikotin-Injektion jedes urticarielle Phänomen aus, obwohl Nikotin ganz sicher zu reflektorischem Schwitzen führt, während bei den besonders stark urticariogenen Cholinderivaten Acetylcholin, Pilocarpin und Doryl der Muskarin-Effekt, d.h. die direkte Schweissdrüsen-Stimulation, im Vordergrund steht.

Allerdings könnte der starke Muskarin-Effekt und der schwächere Nikotin-Effekt der drei genannten urticariogenen Cholinderivate erklären, warum sie in schwachen Konzentrationen nur noch sudomotorisch jedoch nicht mehr urticariogen wirkten: Geht man nämlich von der Voraussetzung aus, dass es doch auf den sudomotorischen Axonreflex ankommt, so könnte bei abnehmenden Konzentrationen der im Vordergrund stehende Muskarin-Effekt länger wirksam bleiben als der Nikotin-Effekt, und die urticariogene Wirkung daher eher erlöschen als der sudomotorische Effekt. Dann hätte es sich bei dem Schwitzen ohne Urticaria nach Injektion schwacher Konzentrationen um einen direkten sudomotorischen Effekt gehandelt, bei der Urticaria-Provokation nach Injektion stärkerer Konzentrationen dagegen um ein direktes und reflektorisches (und damit "urticariogenes") Schwitzen. Hierzu passt nur nicht das Ausbleiben einer Urticaria nach Nikotin-Injektion.

b) Ausschaltung der Schweißsekretion:

Die Versuche mit Atropin und Scopolaminhydrobromid-Benzoyl-ester-Vorbehandlung der Haut könnten zunächst dahingehend gedeutet werden, daß eine lokale Ausschaltung oder zumindest Hemmung der Schweißsekretion die Urticaria ebenfalls unterdrückt, bzw. zumindest hemmt.

Allerdings gelang es uns trotz zahlreicher Bemühungen auf diesem Wege nicht, eine länger anhaltende und einigermaßen komplette Anhidrosis zu erzeugen und damit einwandfreie Versuchsbedingungen zu schaffen. Auch mußten wir die pharmakologisch hervorgerufene Hypohidrosis zur Vermeidung von Intoxikationen auf relativ kleine Hautflächen begrenzen. Selbst eine Scopolamin-Iontophorese hatte in früheren Vorversuchen keine totale Anhidrosis verursacht.

In dem Experiment mit der Blutleere dagegen konnten wir eine größere Hautfläche sicher und lange genug anhidrotisch zu machen, und in diesem Fall war trotzdem eindeutig eine cholinergische Urticaria auslösbar. Der Blutleere-Sauna-Test bei unserem Patienten läßt sich u.E. schwer anders interpretieren als dahingehend, daß die Schweißsekretion weder die hauptursache noch eine obligate Hilfsursache für das Zustandekommen der chol. Urticaria darstellen kann. Diese Überlegung wird noch durch die schon von anderen Autoren hervorgehobene Tatsache unterstützt, daß die Schwerpunkte der spontanen cholinergischen Urticaria in keiner Weise mit den Schwerpunkten der Schweißdrüsen-Dichte oder Schweißsekretion zusammenfallen, wodurch zugleich die Bedeutung eines sudomotorischen Axonreflexes bzw. seines Mediators (LORINCZ u. PEARSON) nochmals in Frage gestellt wird.

Besonders deutlich wird dies im Falle einer emotionalen Auslösung der chol. Urticaria, weil das emotionelle Schwitzen sich vorzugsweise auf Achselregion, Handteller, Fußsohlen und Stirn beschränkt, während gerade diese Hautbezirke von der chol. Urticaria ganz oder weitgehend verschont zu bleiben pflegen.

Allerdings ist es - wie wir gesehen haben - selbst unter experimentellen Bedingungen außerordentlich schwierig, chol. Urticaria und Schweißsekretion zu trennen. Offenbar deshalb, weil, wie auch LORINCZ und PEARSON hervorheben, der Pathomechanismus der Urticaria, obgleich grundsätzlich unabhängig, mit dem physiologischen Vorgang der Schweißsekretion bzw. ihrer Auslösung in irgendeiner Form aufs engste verknüpft ist. Wahrscheinlich besitzen beide Reaktionsketten ein gemeinsames Bindeglied, bzw. eine gemeinsame Ursache, und zwar die Erregung der chol. Nervenendigungen bzw. die Acetylcholin-Freisetzung, ohne dass das Acetylcholin aber schon die eigentliche pathologische - d.h. antigene - Schlüsselsubstanz bildet, und ohne dass ein sudomotorischer Axonreflex das entscheidende Bindeglied darstellt.

Damit erscheint die viel zitierte Schweiß-Theorie von MARCHIONINI und OTTENSTEIN, der schon GRANT und Mitarb. aufgrund modifizierter Blutleere-Versuche und aufgrund vergleichender Intracutan-Tests mit Schweiß von Patienten und Gesunden widersprochen hatten, erneut und endgültig widerlegt.

c) Zur Beobachtung von "Fernreaktionen":

Die Beobachtung von urticariellen Fernreaktionen auf Doryl und Pilocarpin an ganz bestimmten, offensichtlich "präformierten" Stellen (vorausgegangene Nikotin-Injektionen) können wir pathogenetisch nicht erklären. Rein hypothetisch könnte man diskutieren, daß Nikotin an Ort und Stelle die peripheren Nervenendigungen für längere Zeit gegen relativ kleine Dosen Doryl bzw. Pilocarpin über-

empfindlich machte. Es bestünde auch die Möglichkeit, daß Nikotin die Erregbarkeit der Schweißdrüsen für einen bestimmten Zeitraum latent erhöht. Allerdings würde das wiederum voraussetzen, daß den Schweißdrüsen doch eine unabdingbare Rolle im Pathomechanismus der chol. Urticaria zukäme.

Auch STÜTTGEN hat im Rahmen seiner Untersuchungen über "urticarielle Streuphänomene" (1960) bei seinem Fall 6 eine Fernauslösung urticarieller "Streuquaddeln" durch intracutane Acetylcholin- und Serotonin-Injektionen beschrieben, welche vollkommen unserer "Fernreaktion" entspricht. Allerdings ließ sich die Reaktion in seinem Fall offenbar nicht mehrfach am gleichen Ort provozieren, während sie in unseren Beobachtungen nach Art eines fixen Arzneimittel-Exanthems bis zu viermal innerhalb von 24 Tagen auslösbar war.

I) Zum Prausnitz-Küstner-Phänomen bei der cholinergischen Urticaria.

a) Grundversuche mit frischen und eingefrorenen Seren:

Nachdem in der Literatur bis jetzt nur vereinzelt positive Antikörper-Übertragungsversuche bei der chol. Urticaria beschrieben worden sind, und nachdem uns die dem Acetylcholin in diesem Fall zugeschriebene Auto-Antigen-Natur aus verschiedenen Gründen äußerst fragwürdig erschien, sollten unsere ersten Prausnitz-Küstner-Versuche mit frischen und eingefrorenen Seren zunächst klären, ob bei der chol. Urticaria tatsächlich ein allergischer Entstehungs-

mechanismus anzunehmen ist, wie RAJKA und ROTHMAN ihn forderten.

Der Reaktionsausfall war auch mit länger gelagerten, eingefrorenen Seren in allen Tests einwandfrei positiv, und es lag nun nahe, unter modifizierten Bedingungen mit der Prausnitz-Küstner-Reaktion zu experimentieren, nicht zuletzt auch im Hinblick auf die Antikörper-Natur des noch rätselhaften urticariogenen Serumfaktors. Immerhin ist wiederholt - zuletzt wohl von CALNAN (1964) - bezweifelt worden, daß der positive Prausnitz-Küstner-Test in seiner einfachen Form für das Vorliegen eines Serum-Antikörpers beweisend sei.

- b) Modifizierte Versuche zur Frage der chemischen Natur des Serum-Faktors im Prausnitz-Küstner-Versuch (Einfluß von Atropin, Doryl, Pilocarpin, histamin-Liberatoren und Lokalanästhesie):

Die Hemmung nicht nur der spontanen chol. Urticaria sondern auch des PK-Phänomens durch lokale Vorbehandlung der Haut mit Atropin scheint die von RAJKA und von ROTHMAN diskutierte Antigen-Natur des Acetylcholins zunächst noch zu bestätigen. Ein unspezifisch-antiurticarieller Effekt des Atropins konnte durch einen entsprechenden Kontroll-Versuch bei einer Kälteurticaria ausgeschlossen werden. Hält man aber - wovon wir bei unseren Beobachtungen ausgegangen sind - eine Allergie gegen Acetylcholin selbst für unmöglich, bzw. mit dem Leben unvereinbar, so wären unsere Befunde auch mit der Vorstellung vereinbar, daß nicht Acetylcholin selbst, sondern ein körpereigenes Abbauprodukt des an den Nervenendigungen freigesetzten Acetylcholins das Antigen bei der

cholinergischen Urticaria darstellt. Allerdings konnten wir unter den bekannten, körpereigenen Derivaten keines ausfindig machen, dessen Antigen-Fähigkeit ohne schwerwiegende Folgen für den betroffenen Patienten vorstellbar wäre.¹⁾

Die (in methodischer Hinsicht allerdings nur mit Vorbehalt gelungene) Hemmung der Prausnitz-Küstner-Reaktion durch Lokalanästhesie steht mit ähnlichen Untersuchungen von GRANT, PEARSON und COMEAU, sowie von HERXHEIMER in Einklang, nach welchen nicht die Schweißsekretion selbst, sondern die (beim reflektorischen Schwitzen) vorausgehende Erregung der cholinergischen Nervenendigungen mit Freisetzung einer sudomotorischen Vermittler-Substanz einen entscheidenden pathogenetischen Faktor darstellt. Diese Vermutung wird u.E. durch die sicher gelungene Auslösung einer Prausnitz-Küstner-Reaktion durch Doryl und Pilocarpin fast zur Gewißheit.

Die Abschwächung der Prausnitz-Küstner-Reaktion durch Vorbehandlung mit dem Histamin-Liberator Compound 48/80 bzw. innerhalb eines UV-Erythems, sowie die Hemmung der spontanen chol. Urticaria durch 48/80 sprechen dafür, daß in der letzten Endstrecke der chol. Urticaria - wie bei vielen anderen allergischen Urticarien - eine Histamin-Freisetzung als vermittelnder Faktor eingeschaltet ist. Auch MORGAN (1953) fand nach Histamin-Erschöpfung der Haut durch Trafuril und 48/80-Vorbehandlung eine Hemmung der cholinergischen Urticaria.

1) Herrn Doz.Dr.GIERTZ, Pharmakologisches Institut der Universität Freiburg, sind wir in diesem Zusammenhang für seine freundliche und geduldige Beratung zu großem Dank verpflichtet.

Die Auslösung der Prausnitz-Küstner-Reaktion durch körperliche Anstrengung im Selbstversuch kann nochmals als Bestätigung dafür angesehen werden, daß die cholinergischen Nervenendigungen mit ihren Mediator-Stoffen im Mittelpunkt der Pathogenese der chol. Urticaria stehen müssen, vengleich der Mechanismus auch durch die vorliegenden Untersuchungen nicht in allen Punkten geklärt werden konnte. Daß die allgemeine körperliche Anstrengung in diesem Fall einen Reiz für sich darstellt, erscheint angesichts der besprochenen Befunde und angesichts des auch in diesem Falle der PK-Reaktion vorausgehenden thermoregulatorischen Schwitzens unwahrscheinlich. Man muß vielmehr annehmen, daß sowohl die allgemeine passive Erwärmung (Sauna-Bad) als auch die körperliche Anstrengung auf dem Umwege über die zum thermoregulatorischen Schweißausbruch führende Erregung der chol. Nervenendigungen die cholinergische Urticaria provozieren. Hiermit stimmt überein, daß die chol. Urticaria unter natürlichen Verhältnissen niemals ohne Schweißausbruch beobachtet wird, was zu der verständlichen Fehldeutung geführt hat, daß der Schweiß, bzw. das Schwitzen selbst, das entscheidene Agens sei. Nur im Falle einer rein emotionalen Auslösung, -deren Existenz nicht bezweifelt werden kann, obwohl sie sich naheliegenderweise einer experimentellen Erfassung weitgehend entzieht - stößt diese Theorie, in deren Mittelpunkt die Überträgersubstanz des reflektorischen Schwitzens steht, auf Schwierigkeiten, weil die Topographie des emotionalen Schwitzens in keiner Weise mit der Topographie des thermoregulatorischen Schwitzens übereinstimmt. Andererseits ist es aber auch unwahrscheinlich, daß in einem solchen Fall eine erheblichere allgemeine körperliche Erwärmung dem Urticaria-Ausbruch vorausgeht, da es

zumindest anamnestisch niemals zu einem Schweißausbruch vom thermoregulatorischen Typ kommt.

Gegen den Wärmereiz an sich als auslösenden Faktor der chol. Urticaria spricht u.a. die Tatsache, daß das PK-Phänomen sich offenbar durch lokale Erwärmung ebensowenig auslösen läßt, wie die chol. Urticaria beim Patienten. (Letzterer Umstand hatte ja früher zu der häufig verwandten Bezeichnung "wärme-Reflex-Urticaria" geführt).

Hier bleibt also noch die Möglichkeit offen, daß ein ganz andersartiger Vorgang an den cholinergischen Nervenendigungen, der mit der Auslösung der Schweißsekretion nichts zu tun hat, die eigentliche Mittler-Rolle übernimmt. An diesem Punkt müßten unbedingt neue experimentelle Untersuchungen ansetzen.

- c) Zur Frage der echten Antigen-Antikörperreaktion als Grundlage des positiven Prausnitz-Küstner-Phänomens bei der cholinergischen Urticaria:

Verschiedentlich ist vor allem im Zusammenhang mit der "physikalischen Allergie" bezweifelt worden, daß ein positives Prausnitz-Küstner-Phänomen tatsächlich nur auf dem Boden einer Antigen-Antikörperreaktion zustandekommen kann und damit in jedem Fall einen Antikörper im Patienten-Serum anzeigt (Vergl. CALNAN 1964). Es wird in diesem Zusammenhang die Möglichkeit diskutiert, daß das Phänomen auch durch die passive Übertragung eines urticariogenen Mittler-Stoffes aus der letzten Endstrecke der urticariellen Reaktion ohne Antikörpernatur zustandekommen könne, obwohl hierfür niemals ein konkretes Beispiel mitgeteilt worden ist. Gegen eine solche unspezifische Natur

der Prausnitz-Küstner-Reaktion bei unserem Patienten sprechen aber folgende Umstände:

- 1) Der geringe, ja praktisch fehlende Aktivitäts-Unterschied der im erscheinungsfreien Intervall und im Urticaria-Anfall entnommenen Seren. Würde das Prausnitz-Küstner-Phänomen auf der Anwesenheit eines unspezifischen urticariogenen Mittler-Stoffes im Patientenserum beruhen, so hätte sich zumindest ein starker Aktivitäts-Unterschied der Seren vor und nach Auslösung der Urticaria ergeben müssen.
 - 2) Die monatelange Haltbarkeit der Serum-Aktivität nach Einfrieren und Aufbewahren im Kühlschrank; sie ist mit der Flüchtigkeit und Instabilität körpereigener urticariogener Mediatorsubstanzen schwer vereinbar.
 - 3) Auch die Auslösbarkeit des Prausnitz-Küstner-Phänomens nach mehrtägigem Intervall sowie das mehrfache Wiederaufflammen alter Serum-Implantationsstellen nach 7-14 Tagen als Prausnitz-Küstner-Fernreaktion sprechen gegen die Übertragung eines Mediators und für die Anwesenheit eines echten Antikörpers. Ganz entsprechende Befunde konnte übrigens ILLIG (1964) bei der Lichturticaria erheben, weshalb er auch in diesem Fall den Standpunkt vertritt, daß die positive Prausnitz-Küstner-Reaktion nur als echte Antigen-Antikörperreaktion gedeutet werden kann.
- Bemerkenswerterweise haben Corticosteroide auch in hoher Dosierung keinen Einfluß auf die cholinergische Urticaria. Dies gilt aber aus noch ungeklärten Gründen für alle anderen Formen physikalischer Urticaria, unabhängig vom Nachweis einer echten Antigen-Antikörperreaktion und im Gegensatz zur nicht-physikalischen Urticaria.

Bei zusammenfassender Betrachtung führen unsere Untersuchungen und Überlegungen zu folgendem Resultat:

- 1) Die cholinergische Urticaria beruht - ähnlich wie andere sog. physikalische Urticarien, z.B. die Lichturticaria - auf einer Antigen-Antikörperreaktion gegen ein körpereigenes Allergen.
- 2) Dieses Antigen muß in einer physiologischen Substanz zu suchen sein, welche bei Erregung der cholinergischen Nervenendigungen durch Emotionen oder im Rahmen eines thermoregulatorischen Vorgangs mit allgemeinem Schweißausbruch entsteht bzw. frei wird, weil eine Prausnitz-Küstner-Reaktion an Gesunden möglich ist. Da die chol. Urticaria sowohl lokal als auch generalisiert durch verschiedene Cholin-Derivate ausgelöst werden kann, und da dies sogar beim Prausnitz-Küstner-Phänomen gelingt, muß das Antigen in engem Zusammenhang mit der Acetylcholin-Freisetzung an den cholinergischen Nervenendigungen stehen, ohne aber das Acetylcholin selbst zu sein; möglicherweise handelt es sich um ein Abbauprodukt des Acetylcholins.
- 3) Auf jeden Fall ist die antigenfähige Substanz bei der chol. Urticaria nach unseren Untersuchungen in dem zweiten Abschnitt der Reaktionskette - hinter der Acetylcholin-Freisetzung - zu suchen, denn eine Allergie gegen das Acetylcholin selbst (ROTHMAN) wäre äußerst unwahrscheinlich und kaum mit dem Leben vereinbar; auch wäre die nur begrenzte Spezifität der künstlichen Auslösung mit chemisch unterschiedlichen Cholin-Derivaten dann schwer verständlich.
- 4) Die bei spontanen Urticaria-Schüben nahezu obligat vorausgehende reflektorische bzw.

thermoregulatorische Schweißsekretion ist ein koordiniertes physiologisches Phänomen, welches seinerseits für den Pathomechanismus der cholinergischen Urticaria keine grundsätzliche Bedeutung besitzt.

5.) Zusammenfassung

=====

An einem Medizinstudenten mit cholinergischer Urticaria und an 6 gesunden Probanden wurden klinisch- experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese dieser eigenartigen Erkrankung durchgeführt, die sich vor allem auf die Bedeutung der Schweißsekretion und die Rolle einer echten Antigen- Antikörperreaktion erstrecken.

Die Bedeutung der Schweißsekretion wurde mit Hilfe schweißtreibender Substanzen (Acetylcholin, Doryl, Pilocarpin, Succinylcholin, Nikotin, Physostigmin), schweißhemmender Stoffe (Atropin, Scopolaminderivate) und mit der hypoxemischen Anhidrosis (lokale Blutleere) untersucht.

Der Nachweis der Schweißreaktion erfolgte mit Hilfe eines von RANDALL beschriebenen Jod- Stärke- Papier- Tests.

Die Frage einer Antigen- Antikörperreaktion wurde mittels in verschiedener Weise modifizierter Prausnitz- Küstner- Tests geprüft. Das Patientenserum wurde zu diesem Zweck eingefroren. Die Auslösung der Reaktionen erfolgte in der Regel im Sauna- Bad, nur ausnahmsweise im Anstrengungstest und durch intracutane Injektionen parasymphatischer Substanzen.

Es war sehr schwierig, bei dem Patienten die urticarielle Reaktion und die gleichzeitig auftretende Schweißreaktion zu trennen. Bei Anwendung sehr niedriger Konzentrationen konnte aber sowohl mit Pilocarpin, Doryl und Succinylcholin als auch mit Physostigmin und Nikotin intracutan ein lokales Schwitzen ohne urticarielle Reaktion ausgelöst werden. Nikotin und Succinylcholin führten sogar in allen angewandten Konzentrationen lediglich zur Schweißsekretion. Umgekehrt konnte eine urticarielle Reaktion ohne jede Schweißsekretion nur im Blutleere- Test erzeugt werden; hier kam es aber ganz einwandfrei zu cholinergischen Quaddeln auf völlig anhidrotischer Haut.

Bei allen 6 Probanden fiel der Prausnitz- Küstner- Test mit Patientenserum regelmäßig positiv aus, gleichgültig, ob das Serum vor oder nach einem Urticaria- Anfall entnommen worden war. Dabei erschien die Reaktion bei manchen Patienten morphologisch "spezifisch", d.h. es kam zu den für die cholinergische Urticaria typischen "follikulären" Quaddeln. Mehrwöchiges Einfrieren des Serums verminderte die Serum- Aktivität nur wenig. Auch nach einem Intervall von 10 Tagen ließ sich die Prausnitz- Küstner- Reaktion noch auslösen. Außerdem flammten alte Teststellen bei neuen Prausnitz- Küstner- Tests wiederholt mit auf (Prausnitz- Küstner- Fernreaktion). Durch intracutane Injektionen von Doryl und Pilocarpin konnte die Prausnitz- Küstner- Reaktion ebenfalls ausgelöst werden, während sie durch vorausgehende Histamin- Erschöpfung der Haut mittels eines Histamin- Liberators (48/80) bzw. eines UV- Erythems stark abgeschwächt bzw. verhindert wurde. Eine Auslösung durch lokale Erwärmung gelang nicht.

Beim spontanen Urticaria- Anfall des Patienten - z.B. im Sauna- Bad - stimmten die Scherpunkte der Urticaria in keiner Weise mit den Schwerpunkten der Schweißsekretion überein. Ebenso wenig waren die "follikulär" wirkenden Quaddeln tatsächlich an die Haarfollikel oder Schweißdrüsen- Ausführungsgänge gebunden.

Corticosteroide in hoher Dosierung beeinflussten weder die Urticaria des Patienten noch die Prausnitz- Küstner- Reaktion eines Probanden.

Während der Untersuchungen wurden mehrfach eigenartige, an ein "fixes" Arzneimittlexanthem erinnernde urticarielle "Fernreaktionen" am Ort früherer Nikotin- Injektionen beobachtet, wenn Doryl oder Pilocarrin intracutan injiziert wurde. Diese Fernreaktionen waren nicht durch lymphogenen Transport der auslösenden Substanzen erklärlich und stellten auch nicht einfach ein unterschwelliges, generalisiertes Exanthem dar. An diesen Fernreaktionen war z.T. eine deutliche Schweißreaktion nachweisbar.

Aus allen diesen Untersuchungen wird die Schlußfolgerung gezogen, daß der Pathomechanismus der cholinergischen Urticaria durch ein noch unbekanntes Bindeglied eng mit dem physiologischen Mechanismus der thermoregulatorischen bzw. reflektorischen Schweißsekretion korreliert ist, ohne daß diese selbst aber einen obligaten Teilfaktor darstellt. Außerdem liegt sicher eine Antigen- Antikörperreaktion vor, bei welcher sich die Antikörper aber sehr wahrscheinlich nicht - wie bisher angenommen wurde - gegen das körpereigene Acetylcholin der Nervenendigungen, sondern gegen eine andere, noch unbekannte Substanz richten (Mediator- Stoff, Abbauprodukt des Acetylcholins?). Trotz der regelmäßigen Kopplung an einen Schweißausbruch ist die cholinergische Urticaria von der Schweißsekretion grundsätzlich unabhängig und die Bezeichnung "Schwitzurticaria" sollte endgültig aufgegeben werden.

6. L i t e r a t u r a n g a b e

- 1.) Calnan, C.D.
"Urticarial Reactions"
Brit.med. J. 2, 649-655 (1964)
- 2.) Coon, J.M. u. Rothman, St.
"The nature of the pilomotor response to acetylcholine, some observations on the pharmacodynamics of the skin."
J.pharmacol a. exp. Therapeut.68,301 (1940)
- 3.) "The sweat response to drugs with nicotin-like action."
J. pharmacol. a. exp. Therapeut. 73,1(1941)
- 4.) Fox, R.R. u. Hilton, S.M.
"Bradykinin formation in human skin as a factor in heat-vasodilatation."
Am. J. of Physiology 142, 219 (1958)
- 5.) Goodman and Gilman
"The pharmacological basis of therapeutics."
New York 1955 S. 389-476
- 6.) Grant, R.T., Pearson, R.S. u. Comeau, W.J.
"Observations on urticaria provoked by emotion, by exercise and by warming the body".
Clin. Science 2,253 (1936)
- 7.) Herxheimer, A.
"The nervous pathway mediating cholinergic urticaria".
Clin. Science 15, 195 (1956)
- 8.) Hilton, M.S. u. Lewis, G.T.
"Functional vasodilatation in the submandibular salivary gland."
Brit.med.Bull. 13, 189 (1957)
- 9.) Hopkins, J.G.
"The clinical significance of acetylcholine."
Ann. of Allergy 7,377 (1949)

- 10.) Hopkins, J.G., Kesten, B.M. u. Hazel, O.G.
"Urticaria provoked by heat or by psychic stimuli."
Arch. of. Dermat. and Syph. 38, 679 (1938)
- 11.) Illig, L.
"Untersuchungen zur Pathogenese der Lichturticaria."
Arch. f. Dermat. 217, 82-116 (1963)
- 12.) Die urticarielle Kältereaktion als klinisches
Modell für Untersuchungen zur Pathogenese und
Therapie der Urticaria."
Arch. f. Dermat. 195, 549-578 (1953)
- 13.) Illig, L. u. Born, W.
"Untersuchungen zur Pathogenese der Lichturticaria."
Arch. f. Klin. u. exp. Dermat. 220, 19-37 (1964)
- 14.) Joltrain, E., de Gennes, L. u. O'Brien.
"L'hémoclasie et l'effort musculaire urticaire
à la fatigue."
Ann.Méd. 28, 32 (1930)
- 15.) Lehner, E. u. Rajka, E.
"Wärmeurticaria."
Arch. f. Dermat. 158, 402 (1929)
- 16.) Liebner, E.
"Psychische Urticaria."
Ung.Dermat. Ges. 5.4.1929,
Zit. Zentralbl. 31, 781 (1929)
- 17.) Loewenthal, G.J.A.
"Observations on some cholinogenic dermatoses,
including a case of cholinogenic erythema nodosum."
Brit.J.Dermat. 61, 403 (1949)
- 18.) Lorincz, A.L. u. Pearson, R.W.
"Studies on axonreflex vasodilatation and
cholinergic urticaria."
J. invest. Dermat. 32, 429 (1959)
- 19.) Luckner, H. u. Mann, E.
"Über allergische Erscheinungen nach körper-
lichen Anstrengungen."
Klin.Wochenschr., S. 767 (1939)

- 20.) MacMillan, K., Reller, H.H. u. Synder, F.H.
"The antiperspirant action of topically applied anticholinergics."
J. invest. Dermat. 43, 363 (1964)
- 21.) Magnus, J.A. u. Thomsen, R.S.
"Cholinesterase levels in the skin in cholinergic urticaria and pruritus."
Brit.J.Dermat. 68, 283 (1956)
- 22.) Marchionini, A. u. Ottenstein, B.
"Schwitzturticaria."
Arch.f.Dermat. 163, 61 (1931)
- 23.) Moffet, R. u. Aspergren, B.D.
"Antispasmodics. VIII Scopolamine-Derivates."
J. Am. Chem. Soc. 78, 3448 (1956)
- 24.) Morgan, J.K.
"Observations on cholinogenic urticaria."
J. invest. Dermat. 21, 173 (1953)
- 25.) Nomland, R.
"Cholinogenic Urticaria and cholinogenic itching."
Arch. of. Dermat. and Syph. 50, 247 (1944)
- 26.) Peters, G.A. u. Silverman, J.J.
"Role of histamine and acetylcholine in the mechanism of heat allergy."
Arch.Int.Med. 77, 526 (1946)
- 27.) Queru, R., Satanowsky, C. u. Molina, C.
"Urticaria Cholinergica."
Rev.cut. Pediatr. 24, 256 (1952)
- 28.) Rajka, E.
"Wärmeurticaria."
Ung.Dermat.Ges. 17.2.1940
- 29.) "Physikalische Allergie, physikalische Allergodermatosen."
Monographie, Budapest 1950

- 30.) Randall, W.C.
"Quantitation and regional distribution of sweat glands in man."
J. Clin. Invest. 25, 761 (1946)
- 31.) "Reflexsweating response and the influence of arterial occlusion upon sweat activity."
Fed. Proc. 6, 183 (1947)
- 32.) "Local sweat gland activity due to direct effect of radiant heat."
Am. J. Physiol. 150, 365 (1947)
- 33.) Rothman, St.
"Cholinergic Urticaria."
A.M.A. Arch. Dermat. 70, 539 (1954)
- 34.) "Physiology and Biochemistry of the skin."
Chicago 1955, S 97, 153-193
- 35.) "Urticarielle Reaktionen auf physikalische Reize."
Hautarzt 10, 4 (1959)
- 36.) Shelley, W.B. u. Horwarth, P.N.
"The effect of anticholinergic drugs on sweating."
J. invest. Dermat. 16, 267 (1950)
- 37.) Sigel, H.
"Urticaria caused by heat, exertion and excitement."
Arch. of Dermat. and syph. 57, 204 (1948)
- 38.) Stüttgen, G.
"Urticarielle Streuphänomene bei chemischen und physikalischen Lymphagogen Hautreaktionen und ihre Beziehung zur cholinergischen Urticaria."
Arch. Klin. exp. Dermat. 212, 100 (1960)
- 39.) Stüttgen, G. u. Atzwanger, P.
"Zur urticariogenen Wirkung des Schweißes."
Hautarzt 12, 449 (1961)
- 40.) Sulzberger, M.B., Hermann, F., Borota, A. u. Strauss, M.B.
"On urticariogenetic properties of human sweat."
J. invest. Dermat. 21, 293 (1953)

41.) Uhlmann, E.

"Über die Entstehungsursache der Urticaria."

Med. Klin. S. 667 (1943)

7.) Lebenslauf

=====

Am 19. Februar 1942 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Fritz Heinicke und seiner Ehefrau Erna, geb. Bender in Mannheim geboren. Ich besuchte 4 Jahre die Volksschule und anschließend das Lessing- Gymnasium in Mannheim bis zur Reifeprüfung Ostern 1961. Danach begann ich in Heidelberg das Studium der Zahnheilkunde. An der Universität Heidelberg legte ich die naturwissenschaftliche und die zahnärztliche Vorprüfung ab. Danach begann ich im Frühjahr des Jahres 1964 in Freiburg den klinischen Teil des zahnmedizinischen Studiums. Dort beabsichtige ich im Sommer 1966 das Staatsexamen abzulegen.

